

⑩ 日本国特許庁 (JP)  
⑫ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開  
昭55—11600

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 501/22  
501/34  
501/36  
A 61 K 31/545

識別記号  
ADZ

庁内整理番号  
6365—4C  
6365—4C  
6365—4C

⑬ 公開 昭和55年(1980)1月26日

発明の数 9  
審査請求 未請求

(全 71 頁)

⑭ セフエム化合物、その塩類、それらの製造方法およびそれらを主成分とする細菌感染症予防・治療剤

⑯ 特 願 昭54—87941

⑰ 出 願 昭54(1979)7月10日

優先権主張 ⑱ 1978年7月10日 ⑲ イギリス (GB) ⑳ 29357/78  
㉑ 1978年12月29日 ⑲ イギリス (GB) ㉒ 50334/78

⑳ 発 明 者 寺地務

大阪府豊能郡豊能町光風台 6—20—6

㉑ 発 明 者 坂根和夫

尼崎市園田町 6—60—5

㉒ 発 明 者 後藤二郎

吹田市樫切山 21A—401

㉓ 出 願 人 藤沢薬品工業株式会社

大阪市東区道修町 4 丁目 3 番地

㉔ 代 理 人 弁理士 青木高

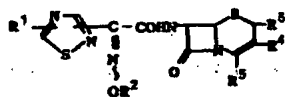
明 細 書

1. 発明の名称

セフエム化合物、その塩類、それらの製造方法およびそれらを主成分とする細菌感染症予防・治療剤

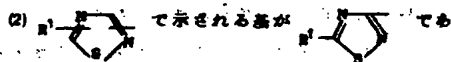
2. 特許請求の範囲

(i) 一般式



(式中 R<sup>1</sup> はアミノ又は保護されたアミノ、R<sup>2</sup> は低級アルキル、R<sup>3</sup> は水素又は低級アルキル、R<sup>4</sup> は水素、アシルオキシ(低級)アルキル、アレルオキ(低級)アルキル又は清浄な置換基で置換されていてもよい置換基、R<sup>5</sup> はカルボキシ又は保護されたカルボキシをそれぞれ意味する)

て示されるセフエム化合物およびその塩類。



る特許請求の範囲第1項記載の化合物のレン異性体およびその塩類。

(ii) R<sup>5</sup> が水素である特許請求の範囲第2項記載の化合物およびその塩類。

(iii) R<sup>1</sup> がアミノ又はジ(低級)アルキルアミノで置換された低級アルキルアミノ、R<sup>4</sup> が水素である特許請求の範囲第5項記載の化合物およびその塩類。

(iv) R<sup>5</sup> がカルボキシ又はニトロで置換されていてもよいアリーール(低級)アルコキシカルボニルである特許請求の範囲第4項記載の化合物およびその塩類。

(v) R<sup>5</sup> がカルボキシ又はニトロで置換されたフェニル(低級)アルコキシカルボニルである特許請求の範囲第5項記載の化合物およびその塩類。

(vi) R<sup>1</sup> がアミノ又はジメチルアミノ/メチルアミノ、R<sup>2</sup> がメチル、エチル又はイソプロピル、

$R^5$  がカルボキシ又は4-ニトロベンジルオキシカルボニルである特許請求の範囲第6項記載の化合物およびその塩類。

(8) 7-[2-ノトキレイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-セフエム-4-カルボン酸(シラキ性体)である特許請求の範囲第7項記載の化合物およびその塩類。

(9) 7-[2-ノトキレイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-セフエム-4-カルボン酸の4-ニトロベンジルエステル(シラキ性体)である特許請求の範囲第7項記載の化合物。

(10) 7-[2-ノトキレイミノ-2-(5- $R^1$ -( $N,N$ -ジメチルアミノ)メチレン)アミノ]-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-セフエム-4-カルボン酸の4-ニトロベンジルエステル(シラキ性体)である特許請求の範囲第7項記載の化合物。

(11) 7-[2-エトキレイミノ-2-(5-ア

ミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-セフエム-4-カルボン酸(シラキ性体)である特許請求の範囲第7項記載の化合物およびその塩類。

(12) 7-[2-エトキレイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-セフエム-4-カルボン酸の4-エトベンジルエステル(シラキ性体)である特許請求の範囲第7項記載の化合物。

(13) 7-[2-イソプロポキシレイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-セフエム-4-カルボン酸(シラキ性体)である特許請求の範囲第7項記載の化合物およびその塩類。

(14) 7-[2-イソプロポキシレイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-セフエム-4-カルボン酸の4-ニトロベンジルエステル(シラキ性体)である特許請求の範囲第7項記載の化合物。

(15)  $R^1$  がアミノ、 $R^4$  がアレルオキシ(低級)

その塩類。

(21) 7-[2-イソプロポキシレイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]セフアロクスラン酸(シラキ性体)である特許請求の範囲第18項記載の化合物およびその塩類。

(22)  $R^4$  がカルバモイルオキシ(低級)アルキルである特許請求の範囲第15項記載の化合物およびその塩類。

(23) 7-[2-ノトキレイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-カルバモイルオキシメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(シラキ性体)である特許請求の範囲第22項記載の化合物およびその塩類。

(24)  $R^1$  がアミノ、 $R^4$  がアレルチオ(低級)アルキル、 $R^5$  がカルボキシである特許請求の範囲第5項記載の化合物およびその塩類。

(25)  $R^4$  が低級アルカノイルチオ(低級)アルキルである特許請求の範囲第24項記載の化合物

アルキル、 $R^5$  がカルボキシである特許請求の範囲第5項記載の化合物およびその塩類。

(16)  $R^4$  が低級アルカノイルオキシ(低級)アルキルである特許請求の範囲第15項記載の化合物およびその塩類。

(17)  $R^4$  が低級アルカノイルオキシメチルである特許請求の範囲第16項記載の化合物およびその塩類。

(18)  $R^2$  がメチル、エチル又はイソプロピル、 $R^4$  がアセトキシメチルである特許請求の範囲第17項記載の化合物およびその塩類。

(19) 7-[2-ノトキレイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]セフアロクスラン酸(シラキ性体)である特許請求の範囲第18項記載の化合物およびその塩類。

(20) 7-[2-エトキレイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]セフアロクスラン酸(シラキ性体)である特許請求の範囲第18項記載の化合物およびその塩類。

およびその塩類。

(26)  $R^4$  が低級アルカノイルチオノチルである特許請求の範囲第25項記載の化合物およびその塩類。

(27) 7-[2-ノトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-3-アセチルチオノチル-5-セフェム-4-カルボン酸(システマ性体)である特許請求の範囲第26項記載の化合物およびその塩類。

(28)  $R^4$  が適当な置換基で置換されていてもよいベンズチオ(低級)アルキル、 $R^5$  がカルボキシルである特許請求の範囲第3項記載の化合物およびその塩類。

(29)  $R^1$  がアミノ、低級アルカノイルアミノ又はホスホノアミノ、 $R^4$  がチアジアゾリルチオ(低級)アルキル、チアゾリルチオ(低級)アルキル、テトラゾリルチオ(低級)アルキル、トリアゾリルチオ(低級)アルキル、ピラジニルチオ(低級)アルキル、テトラゾロピリダジニルチオ(低級)アルキル又はジヒドロピラゾロピリダ

ジニルチオ(低級)アルキルで、これらの各々は1又は2の低級アルキル、低級アルケニル、ヒドロキシ(低級)アルキル、アミノ(低級)アルキル、保護されたアミノ(低級)アルキル、低級アルケニルチオ、低級アルコキシ(低級)アルキル、低級アルキルチオ(低級)アルキル、アリルアミノ(低級)アルキル、アリル(低級)アルキル、カルボキシ、エステル化されたカルボキシル、スルホ(低級)アルキル、ジ(低級)アルキルアミノ(低級)アルキル、カルボキシ(低級)アルキル、アミノ、カルボキシル(低級)アルキルチオ、オキソ、ハロ(低級)アルキル又は低級アルキルアミノで置換されていてもよい特許請求の範囲第28項記載の化合物およびその塩類。

(30)  $R^1$  がアミノ又はホスホノアミノ、 $R^4$  が1個の低級アルキル、ヒドロキシ(低級)アルキル、アミノ(低級)アルキル、低級アルコキシカルボニルアミノ(低級)アルキル、低級アルケニルチオ、低級アルコキシ(低級)アルキル、低級アルカンスルホニルアミノ(低級)アルキル、低

級アルカンスルホニル(低級)アルキル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、アミノ、カルボキシル(低級)アルキルチオ、ハロ(低級)アルキル、低級アルキルアミノもしくは低級アルキルチオ(低級)アルキルで置換されていてもよいチアジアゾリルチオノチルである特許請求の範囲第29項記載の化合物およびその塩類。

(31)  $R^4$  で示されるチアジアゾリルチオノチルが1,5,4-チアジアゾリルチオノチル又は1,2,4-チアジアゾリルチオノチルである特許請求の範囲第30項記載の化合物およびその塩類。

(32)  $R^1$  がアミノ、 $R^2$  がメチル、エチル、プロピル又はイソプロピルで、 $R^4$  が1個のメチル、プロピル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシルエチル、アミノメチル、アミノエチル、第5級ブトキシカルボニルアミノメチル、アリルチオ、ノトキシメチル、メチルチオメチル、メチルアミノメチル、メチルメチル、アミノ、カルボキシルメチルチオ、トリフルオロメチルもしくはメチルアミノで置換されていてもよい1,5,4-チアジアゾリルチオノ

チル又はメチル、アリルチオ、カルボキシルもしくはノトキシカルボニルで置換された1,2,4-チアジアゾリルチオノチルである特許請求の範囲第31項記載の化合物およびその塩類。

(33) 7-[2-ノトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-(1,5,4-チアジアゾール-2-イル)チオノチル-3-セフェム-4-カルボン酸(システマ性体)である特許請求の範囲第32項記載の化合物およびその塩類。

(34) 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-(1,5,4-チアジアゾール-2-イル)チオノチル-3-セフェム-4-カルボン酸(システマ性体)である特許請求の範囲第32項記載の化合物およびその塩類。

(35) 7-[2-プロポキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-(1,5,4-チアジアゾール-2-イル)チオノチル-3-セフェム-4-カル

ボン酸(リン異性体)である特許請求の範囲第32項記載の化合物およびその塩類。

(56) 7-[2-イソプロポキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(リン異性体)である特許請求の範囲第32項記載の化合物およびその塩類。

(57) 7-[2-メトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-3-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(リン異性体)である特許請求の範囲第32項記載の化合物およびその塩類。

(58) 7-[2-メトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-3-(5-プロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(リン異性体)である特許請求の範囲第32項記載の化合物およびその塩類。

類。

(42) 7-[2-エトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-3-(5-アミノメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(リン異性体)である特許請求の範囲第32項記載の化合物およびその塩類。

(43) 7-[2-イソプロポキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-3-(5-アミノメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(リン異性体)である特許請求の範囲第32項記載の化合物およびその塩類。

(44) 7-[2-メトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-3-(5-(2-アミノエチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(リン異性体)

(59) 7-[2-メトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-3-(5-ヒドロキシメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(リン異性体)である特許請求の範囲第32項記載の化合物およびその塩類。

(40) 7-[2-メトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-3-(5-(2-ヒドロキシエチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(リン異性体)である特許請求の範囲第32項記載の化合物およびその塩類。

(41) 7-[2-メトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-3-(5-アミノメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(リン異性体)である特許請求の範囲第32項記載の化合物およびその塩

である特許請求の範囲第32項記載の化合物およびその塩類。

(45) 7-[2-メトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-3-(5-アリルチオ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(リン異性体)である特許請求の範囲第32項記載の化合物およびその塩類。

(46) 7-[2-メトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-3-(5-メトキシメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(リン異性体)である特許請求の範囲第32項記載の化合物およびその塩類。

(47) 7-[2-メトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-3-(5-メチルチオメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(リン異性体)である

特許請求の範囲第32項記載の化合物およびその塩類。

(48) 7-[2-ノトキレイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-(5-ノタンスルホンアミドメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(シキ性体)である特許請求の範囲第32項記載の化合物およびその塩類。

(49) 7-[2-ノトキレイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-(5-メチルメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(シキ性体)である特許請求の範囲第32項記載の化合物およびその塩類。

(50) 7-[2-ノトキレイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-(5-アミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(シキ性体)である特許請求の範囲第32項記載の化合物およびその塩類。

アエム-4-カルボン酸(シキ性体)である特許請求の範囲第32項記載の化合物およびその塩類。

(54) 7-[2-ノトキレイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-(5-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(シキ性体)である特許請求の範囲第32項記載の化合物およびその塩類。

(55) 7-[2-ノトキレイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-(5-アリルチオ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(シキ性体)である特許請求の範囲第32項記載の化合物およびその塩類。

(56) 7-[2-ノトキレイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-(5-カルボキシ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(シキ性体)である特許

-4-カルボン酸(シキ性体)である特許請求の範囲第32項記載の化合物およびその塩類。

(51) 7-[2-ノトキレイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-(5-カルボキシメチルチオ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(シキ性体)である特許請求の範囲第32項記載の化合物およびその塩類。

(52) 7-[2-ノトキレイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-(5-トリフルオロメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(シキ性体)である特許請求の範囲第32項記載の化合物およびその塩類。

(53) 7-[2-ノトキレイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-(5-メチルアミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-5-セ

フエム-4-カルボン酸(シキ性体)である特許請求の範囲第32項記載の化合物およびその塩類。

(57) 7-[2-ノトキレイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-(5-ノトキレカルボエ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(シキ性体)である特許請求の範囲第32項記載の化合物およびその塩類。

(58)  $R^1$  がアミノ、 $R^2$  がチアゾリニルチオメチルである特許請求の範囲第29項記載の化合物およびその塩類。

(59) 7-[2-ノトキレイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-(2-チアゾリル-2-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(シキ性体)である特許請求の範囲第32項記載の化合物およびその塩類。

(60)  $R^1$  がアミノ又は低級アルカニルアミノ、 $R^2$  が1個の低級アルキル、低級アルケニル、ヒドロキシ(低級)アルキル、アミノ(低級)アル

キル、低級アルコキシカルボニルアミノ(低級)アルキル、低級アルカノイルアミノ(低級)アルキル、低級アルコキシ(低級)アルキル、低級アルキルチオ(低級)アルキル、スルホ(低級)アルキル、ジ(低級)アルキルアミノ(低級)アルキルもしくはカルボキシ(低級)アルキルで置換されたテトラゾリルチオメチルである特許請求の範囲第29項記載の化合物およびその塩類。

(61) R<sup>1</sup> がアミノ、R<sup>2</sup> がメチル、エチル又はイソプロピル、R<sup>4</sup> が1個のメチル、プロピル、イソプロピル、アリル、ヒドロキシエチル、アミノエチル、アミノプロピル、1-アミノメチルエチル、第5級ブトキシカルボニルアミノエチル、第5級ブトキシカルボニルアミノメチルエチル、アセトアミドプロピル、1-アセトアミドメチルエチル、メトキシプロピル、メチルチオメチル、スルホメチル、ジメチルアミノエチル、ジメチルアミノプロピル、カルボキシメチルもしくはカルボキシエチルで置換されたテトラゾリルチオメチ

ルである特許請求の範囲第60項記載の化合物およびその塩類。

(62) 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-5-セフェム-4-カルボン酸(レン異性体)である特許請求の範囲第61項記載の化合物およびその塩類。

(63) 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-5-セフェム-4-カルボン酸(レン異性体)である特許請求の範囲第61項記載の化合物およびその塩類。

(64) 7-[2-イソプロポキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-5-セフェム-4-カルボン酸(レン異性体)である特許請求の範囲第61項記載の化合物およびその塩類。

(65) 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-(1-プロピル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-5-セフェム-4-カルボン酸(レン異性体)である特許請求の範囲第61項記載の化合物およびその塩類。

(66) 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-(1-イソプロピル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-5-セフェム-4-カルボン酸(レン異性体)である特許請求の範囲第61項記載の化合物およびその塩類。

(67) 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-(1-アリル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-5-セフェム-4-カルボン酸(レン異性体)である特許請求の範囲第61項記載の化合物およびその塩類。

(68) 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセ

トアミド]-5-(1-アリル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-5-セフェム-4-カルボン酸(レン異性体)である特許請求の範囲第61項記載の化合物およびその塩類。

(69) 7-[2-イソプロポキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-(1-アリル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-5-セフェム-4-カルボン酸(レン異性体)である特許請求の範囲第61項記載の化合物およびその塩類。

(70) 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル-5-セフェム-4-カルボン酸(レン異性体)である特許請求の範囲第61項記載の化合物およびその塩類。

(71) 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-[1-(2-ヒドロキシエチル)

-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(シソ具性体)である特許請求の範囲第61項記載の化合物およびその塩類。

(72) 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド)-5-(1-(2-アミノエチル)-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(シソ具性体)である特許請求の範囲第61項記載の化合物およびその塩類。

(73) 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド)-5-(1-(5-アミノプロピル)-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(シソ具性体)である特許請求の範囲第61項記載の化合物およびその塩類。

(74) 7-(2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセ

トアミド)-5-(1-(2-アミノエチル)-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(シソ具性体)である特許請求の範囲第61項記載の化合物およびその塩類。

(75) 7-(2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド)-5-(1-(5-アミノプロピル)-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(シソ具性体)である特許請求の範囲第61項記載の化合物およびその塩類。

(76) 7-(2-イソプロポキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド)-5-(1-(2-アミノエチル)-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(シソ具性体)である特許請求の範囲第61項記載の化合物およびその塩類。

(77) 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-ア

ミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド)-5-(1-(1-アミノメチルエチル)-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(シソ具性体)である特許請求の範囲第61項記載の化合物およびその塩類。

(78) 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド)-5-(1-(5-メトキシプロピル)-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(シソ具性体)である特許請求の範囲第61項記載の化合物およびその塩類。

(79) 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド)-5-(1-メチルチオメチル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(シソ具性体)である特許請求の範囲第61項記載の化合物およびその塩類。

(80) 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド)-5-(1-スルホメチル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(シソ具性体)である特許請求の範囲第61項記載の化合物およびその塩類。

(81) 7-(2-<sup>(11)</sup>メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド)-5-(1-(2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル)-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(シソ具性体)である特許請求の範囲第61項記載の化合物およびその塩類。

(82) 7-(2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド)-5-(1-(2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル)-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(シソ具性体)である特許請求の範囲第61項記載の化合物およびその塩類。

(83) 7-[2-ノトキレイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-(1-(5-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル)-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-3-セフエム-4-カルボン酸(シラジニク体)である特許請求の範囲第61項記載の化合物およびその塩類。

(84) 7-[2-ノトキレイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-(1-カルボキシメチル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-3-セフエム-4-カルボン酸(シラジニク体)である特許請求の範囲第61項記載の化合物およびその塩類。

(85) 7-[2-ノトキレイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-(1-(2-カルボキシエチル)-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-3-セフエム-4-カルボン酸(シラジニク体)である特許請求の範囲第61項記載の化合物およびその塩類。

トリアゾール-5-イル)チオメチル-3-セフエム-4-カルボン酸(シラジニク体)である特許請求の範囲第88項記載の化合物およびその塩類。

(90) 7-[2-ノトキレイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-(4-プロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)チオメチル-3-セフエム-4-カルボン酸(シラジニク体)である特許請求の範囲第88項記載の化合物およびその塩類。

(91) 7-[2-ノトキレイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-(4-ブチル-4H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)チオメチル-3-セフエム-4-カルボン酸(シラジニク体)である特許請求の範囲第88項記載の化合物およびその塩類。

(92) 7-[2-ノトキレイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-[4-(5-ノトキレプロピル)-4H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]チオメチル-3-セフエム-4-カルボン酸(シラジニク体)である特許請求の範囲第88項記載の化合物およびその塩類。

その塩類。

(86) 7-[2-イソプロボキシレイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-(1-カルボキシメチル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-3-セフエム-4-カルボン酸(シラジニク体)である特許請求の範囲第61項記載の化合物およびその塩類。

(87)  $R^1$  がアミノで  $R^4$  が1個の低級アルキル、低級アルケニルもしくは低級アルコキレ(低級)アルキルで置換されたトリアゾリルチオメチルである特許請求の範囲第29項記載の化合物およびその塩類。

(88)  $R^2$  がメチルで、 $R^4$  が1個のメチル、プロピル、ブチルもしくはノトキレプロピルで置換されたトリアゾリルチオメチルである特許請求の範囲第87項記載の化合物およびその塩類。

(89) 7-[2-ノトキレイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-(4-メチル-4H-1,2,4-

チル-3-セフエム-4-カルボン酸(シラジニク体)である特許請求の範囲第88項記載の化合物およびその塩類。

(93)  $R^1$  がアミノ、 $R^4$  がピラジニルチオメチルである特許請求の範囲第29項記載の化合物およびその塩類。

(94) 7-[2-ノトキレイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-ピラジニルチオメチル-3-セフエム-4-カルボン酸(シラジニク体)である特許請求の範囲第93項記載の化合物およびその塩類。

(95)  $R^1$  がアミノ、 $R^4$  がテトラゾロピラジニルチオメチルである特許請求の範囲第29項記載の化合物およびその塩類。

(96)  $R^2$  がメチル、エチル又はイソプロピルである特許請求の範囲第93項記載の化合物およびその塩類。

(97) 7-[2-ノトキレイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセ



トアミド}-5-(テトラゾロ[1,5-b]ピリ  
ダジン-6-イル)チオメチル-5-セフェム-  
4-カルボン酸(レン異性体)である特許請求の  
範囲第96項記載の化合物およびその塩類。

(98) 7-(2-エトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセ  
トアミド}-5-(テトラゾロ[1,5-b]ピリ  
ダジン-6-イル)チオメチル-5-セフェム-  
4-カルボン酸(レン異性体)である特許請求の  
範囲第96項記載の化合物およびその塩類。

(99) 7-(2-イソプロポキシイミノ-2-  
(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イ  
ル)アセトアミド)-5-(テトラゾロ[1,5-  
b]ピリダジン-6-イル)チオメチル-5-  
セフェム-4-カルボン酸(レン異性体)である  
特許請求の範囲第96項記載の化合物およびその  
塩類。

(100)  $R^1$  がアミノで、 $R^4$  がオキソ及びカルボ  
キレ(低級)アルキルで置換されたジヒドロトリ  
アゾロビダジニルチオメチルである特許請求の

範囲第29項記載の化合物およびその塩類。

(101)  $R^2$  がメチルで、 $R^4$  がオキソ及びカルボ  
キシメチルで置換されたジヒドロトリアゾロビ  
ダジニルチオメチルである特許請求の範囲第100  
項記載の化合物およびその塩類。

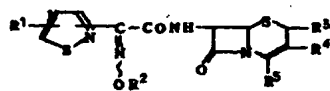
(102) 7-(2-ノトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセ  
トアミド)-5-[2-カルボキシメチル-5-  
オキソ-2,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ  
(4,5-b)ピリダジン-6-イル]チオメチル  
-5-セフェム-4-カルボン酸(レン異性体)  
である特許請求の範囲第101項記載の化合物か  
びその塩類。

(103)  $R^1$  がアミノ、 $R^5$  が低級アルキル、 $R^4$   
が水素、 $R^5$  がカルボキレである特許請求の範囲  
第2項記載の化合物およびその塩類。

(104) 7-(2-ノトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセ  
トアミド)-2-メチル-5-セフェム-4-カ  
ルボン酸(レン異性体)である特許請求の範囲第

103項記載の化合物およびその塩類。

(105) 一般式



(式中 $R^1$  はアミノ又は保護されたアミノ、 $R^2$   
は低級アルキル、 $R^3$  は水素又は低級アルキル、  
 $R^4$  は水素、フェルオキシ(低級)アルキル、ア  
シルチオ(低級)アルキル又は適当な置換基で置  
換されていてもよい保護基チオ(低級)アルキル、  
 $R^5$  はカルボキレ又は保護されたカルボキレをそ  
れぞれ意味する)

で示されるセフェム化合物又はその塩類を製造す  
るに際し、一般式



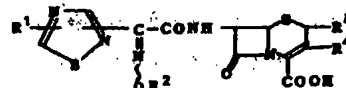
(式中 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は矢々前と同じ意味)  
で示される化合物又はそのアミノ基における反応  
性誘導体又はそれらの塩類に、一般式



(式中 $R^1$ 及び $R^2$ は矢々前と同じ意味)

で示される化合物又はそのカルボキレ基における  
反応性誘導体又はそれらの塩類を作用させること  
を特徴とするセフェム化合物又はその塩類の製造  
方法。

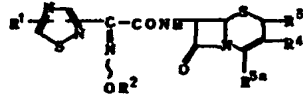
(106) 一般式



(式中 $R^1$  はアミノ又は保護されたアミノ、 $R^2$   
は低級アルキル、 $R^3$  は水素又は低級アルキル、

$R^4$  は水素、アシルオキシ（低級）アルキル、アシルチオ（低級）アルキル又は適当な置換基で置換されていてもよい複素環チオ（低級）アルキルをそれぞれ意味する）

で示される化合物又はその塩類を製造するに際し、一般式



（式中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  は矢々前と同じ意味、 $R^{5a}$  は保護されたカルボキシを意味する）  
で示される化合物又はその塩類を、カルボキシ保護基の脱離反応に付すことを特徴とするセフェム化合物又はその塩類の製造方法。

(107) 一般式

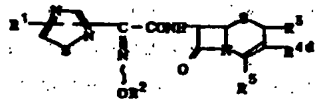
で示される化合物又はその塩類に、一般式



（式中  $R^{4b}$  は前と同じ意味）

で示される化合物又はそのノルカプト基に於ける反応性基等と作用させることを特徴とするセフェム化合物又はその塩類の製造方法。

(108) 一般式



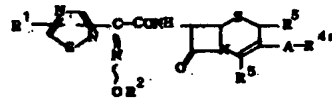
（式中  $R^1$  はアミノ又は保護されたアミノ、 $R^2$  は低級アルキル、 $R^3$  は水素又は低級アルキル、 $R^{4a}$  はアミノ（低級）アルキルもしくはアミノで置換された複素環チオ（低級）アルキル、 $R^5$  はカルボキシ又は保護されたカルボキシをそれぞれ意味する）

で示される化合物又はその塩類を製造するに際し、



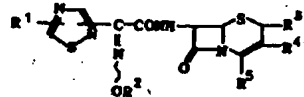
（式中  $R^1$  はアミノ又は保護されたアミノ、 $R^2$  は低級アルキル、 $R^3$  は水素又は低級アルキル、 $R^{4b}$  はアシル又は適当な置換基で置換されていてもよい複素環式基、 $R^5$  はカルボキシ又は保護されたカルボキシ、 $A$  は低級アルキレンをそれぞれ意味する）

で示される化合物又はその塩類を製造するに際し、一般式



（式中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$  及び  $A$  は矢々前と同じ意味、 $R^{4a}$  は  $R^{4b}-S-$ （ $R^{4b}$  は上記と同じ意味）で示される基で置換され得る基を意味する）

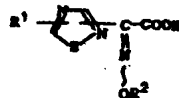
一般式



（式中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^5$  は矢々前と同じ意味、 $R^{4a}$  は保護されたアミノ（低級）アルキルもしくは保護されたアミノで置換された複素環チオ（低級）アルキルを意味する）

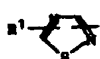
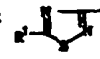
で示される化合物又はその塩類を、アミノ保護基の脱離反応に付すことを特徴とするセフェム化合物又はその塩類の製造方法。

(109) 一般式



（式中  $R^1$  はアミノ又は保護されたアミノ、 $R^2$  は低級アルキルをそれぞれ意味する）

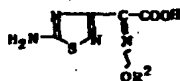
で示される化合物及びカルボキレ基における反応性誘導体及びその塩類。

(110)  が  である特許

請求の範囲第109項記載の化合物のレン異性体。

(111)  $R^1$  がアミノである特許請求の範囲第110項記載の化合物。

(112) 一般式

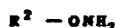


(式中  $R^2$  は低級アルキルを意味する)

で示される化合物又はその塩類を製造するに際し、一般式



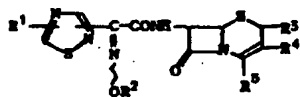
(式中  $R^2$  は前と同じ意味、 $R^{1a}$  は保護されたア



(式中  $R^2$  は上記と同じ意味)

で示される化合物又はその塩類を作用させることを特徴とする前記化合物又はその塩類の製造方法。

(114) 一般式



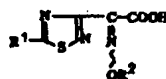
(式中  $R^1$  はアミノ又は保護されたアミノ、 $R^2$  は低級アルキル、 $R^3$  は本素又は低級アルキル、 $R^4$  は本素、アシルオキシ(低級)アルキル、アシルチオ(低級)アルキル又は適当な置換基で置換されていてもよい炭素環チオ(低級)アルキル、 $R^5$  はカルボキレ又は保護されたカルボキレをそれぞれ意味する)

で示されるセフェム化合物又はその塩類を主成分とする細菌感染症予防・治療剤。

ミノを意味する)

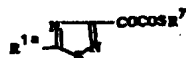
で示される化合物又はその塩類を、アミノ保護基の脱離反応に付すことを特徴とする前記化合物又はその塩類の製造方法。

(115) 一般式



(式中  $R^1$  はアミノ又は保護されたアミノ、 $R^2$  は低級アルキルをそれぞれ意味する)

で示される化合物又はその塩類を製造するに際し、一般式



(式中  $R^{1a}$  は保護されたアミノ、 $R^7$  は低級アルキルをそれぞれ意味する)

で示される化合物を加水分解し、次いで得られた化合物に式

## 8. 発明の詳細な説明

この発明は、抗菌性物質として有用な一般式



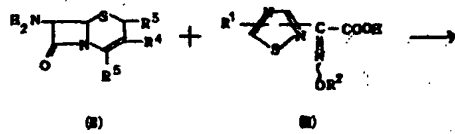
(式中  $R^1$  はアミノ又は保護されたアミノ、 $R^2$  は低級アルキル、 $R^3$  は本素又は低級アルキル、 $R^4$  は本素、アシルオキシ(低級)アルキル、アシルチオ(低級)アルキル又は適当な置換基で置換されていてもよい炭素環チオ(低級)アルキル、 $R^5$  はカルボキレ又は保護されたカルボキレをそれぞれ意味する)

で示されるセフェム化合物、その塩類、それらの製造方法およびそれらを主成分とする細菌感染症予防・治療剤に関するものである。

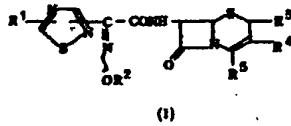
この発明によれば、目的のセフェム化合物

(I)は下記の方法によって製造される。

方法 1

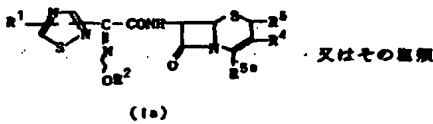


もしくはそのアミノ基      もしくはそのカルボキ  
 における反応性基      レ基における反応性基  
 又はそれらの基      等体又はそれらの基



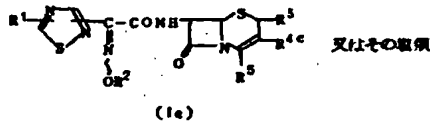
又はその基

方法 2



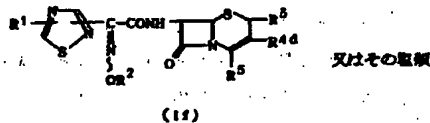
(1a)

方法 4



(1e)

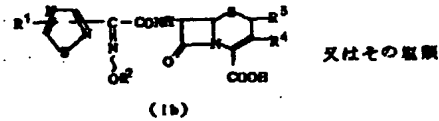
アミノ保護基の脱離  
反応



(1f)

これらの式において、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$  及び  $\text{R}^5$  は夫々の同じ意味であり、 $\text{R}^6$  は保護されたカルボキシル、 $\text{R}^7$  は基  $\text{R}^{4b}$ -S- (式中  $\text{R}^{4b}$  はアシル又は適当な置換基で置換されていてもよい炭素鎖式基) で置換され得る基、A は低級アルキレン、 $\text{R}^{4b}$  は上記と同じ意味、 $\text{R}^{4c}$  は保護されたアミノ (低級) アルキルもしくは保護されたア

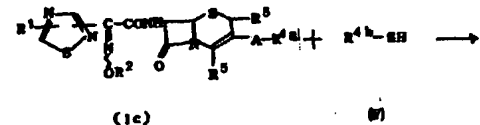
カルボキシル保護基の  
脱離反応



(1b)

又はその基

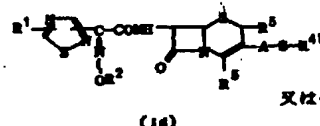
方法 3



(1c)

(1)

又はその基      又はそのメルカプト  
 基における反応性基  
 等体

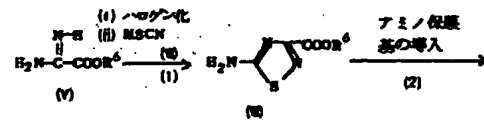


(1d)

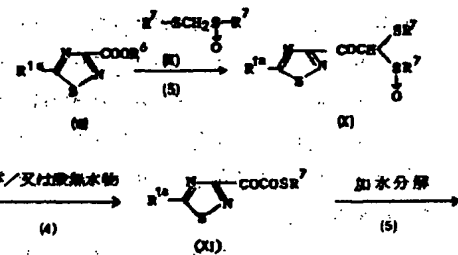
又はその基

ミノで置換された炭素鎖チオ (低級) アルキル、  
 $\text{R}^{4d}$  はアミノ (低級) アルキルもしくはアミノで  
 置換された炭素鎖チオ (低級) アルキルを夫々意  
 味する。

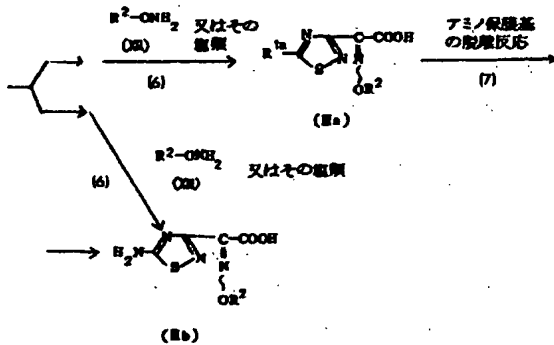
この発明の出発物質のうち、化合物は新規で  
 あり、下記方法によって製造される。



又はその基



(X)

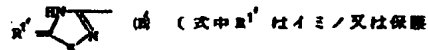


これらの式において  $R^2$  は上記と同じ意味、 $R^6$  はカルボキシ基の保護基、 $M$  はアルカリ金属、 $R^{1a}$  は保護されたアミノ、 $R^7$  は低級アルキルを次々意味する。

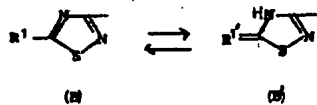
目的物質(1)及び出発物質間において、下記式で示される部分構造は



である。



の式で表わすこともできる。即ち、上記の基(II)及び(II')は下記平衡式で示される互変異性の状態で存在し得るものである。



(式中  $R^1$  及び  $R^{1'}$  は次々前と同じ意味)

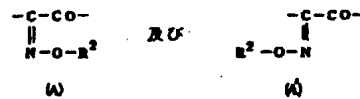
この明細書(特許請求の範囲及び実施例を含む)においては、上記の基を有する目的物質及び出発物質は、便宜上それらのうち一方即ち式



で示される基によって代表的に表現することとする。

目的物質(1)の塩類としては常用の塩類が挙げら

下記式で示される幾何異性体の両方を含むものとして理解されるべきである。

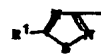


この明細書では、上記部分構造式を有する全ての化合物に関し、式(W)で示される幾何異性体を有する化合物をレン異性体と称し、式(V)で示す異性体を有するものをアンチ異性体と呼ぶこととする。

式(1)で示される目的物質及び式(II)で示される出発物質に関しては、チアジアソリル基に基づく互変異性体を含むものとして理解されるべきである。

即ち、式  $R^1-\text{thiazolyl}$  (式中  $R^1$  はアミノ又は保護されたアミノ) で示される基が、目的物質及び

出発物質において式  $R^1-\text{thiazolyl}$  (式中  $R^1$  は前と同じ意味) で示される基である場合は、式



で示される基はその互変異性体

れ、無機酸(例えばアルカリ金属(例えばナトリウム、カリウム、リチウム)、アルカリ土類金属(例えばカルシウム、マグネシウム)等の金属、アンモニウム等)；有機酸(例えば有機アミン(例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、プロカイン、ピコリン、ジクロロヘキシルアミン、 $N,N'$ -ジベンジルエチレン-ジアミン、 $N$ -メチルグルカミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチルアミノ)メタン、アエコルエチルベンジルアミン、ジベンジルエチレンジアミン等)；有機カルボン酸又はスルホン酸(例えば酢酸、マレイン酸、酒石酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸等)；無機酸(例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸等)；塩基性又は酸性アミノ酸との塩(例えばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン等)等が例示される。

この明細書における種々の例示並びに各種定義

の説明等について、本発明の技術的範囲に包含されるものを詳細に述べると下記の如くである。

「低級」なる用語は、別段の定めがない限り1～6個の炭素原子を有する基を意味する。

保護されたアミノの好適例としては、アレルアミノがあり、その他には、アレル基以外の汎用保護基例えばアリアル（低級）アルキル（例えばベンジル、トリチル等）、アリアル（低級）アルキリデン（例えばベンジリデン等）、低級アルコキシカルボニル若しくはジ（低級）アルキルアミノで置換された低級アルキリデン（例えば1-エトキシカルボニル-2-プロピリデン、ジメチルアミノメチレン等）、ホスホノ等の基で置換されたアミノが包含される。

保護されたイミノの好適例としては、アレルイミノがあり、その他には、アレル基以外の汎用保護基例えば前記アリアル（低級）アルキル等で置換されたイミノが包含される。

アレル及びアレルアミノ、アレルイミノ、アレルオキシ（低級）アルキル及びアレルチオ（低級）

アルキルにおけるアレル部分としては、カルバモイル、脂肪族アレル基、及び芳香族若しくは複素環を含むアレル基が包含される。そして前記アレルの好適例としては、低級アルカノイル（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、オキサリル、サクリニル、ピペロイル等で、好ましくは炭素数1～4個、更に好ましくは炭素数1～2個のもの）；炭素数2～7個の低級アルコキシカルボニル（例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、1-シクロプロピルエトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、第3級ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等で、好ましくは炭素数5～6個のもの）；低級アルカンスルホニル（例えばメシル、エタンスルホニル、プロパンスルホニル、イソプロパンスルホニル、ブタンスルホニル等）；アレーンスルホニル（例えばベンゼンスルホニル、トリル等）；

アリール（例えばベンゾイル、トルオイル、ナフトイル、フタロイル、インダンカルボニル等）；アリアル（低級）アルカノイル（例えばフェニルアセチル、フェニルプロピオニル等）；アリアル（低級）アルコキシカルボニル（例えばベンジロキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等）等が例示される。

上記のアレル又はアレル部分は、1～5個の置換基を有していてもよく、該置換基としては、例えばハロゲン（例えば塩素、臭素、碘素、弗素）、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、低級アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等）、低級アルキル（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等）、低級アルケニル（例えばビニル、アリル等）、アリアル（例えばフェニル、トリル等）等が例示される。

低級アルキル及びアレルオキシ（低級）アルキル、アレルチオ（低級）アルキル及び複素環チオ（低級）アルキルの各用語における低級アルキル部分は1～6個の炭素を含むものであり、例えば

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、第3級ペンチル、ヘキシル等があり、より好ましいのは炭素数1～5個のものである。

保護されたカルボキシルとはエステル化されたカルボキシルを含むものであり、該エステルとしては例えば低級アルキルエステル（例えばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、第3級ブチルエステル、ペンチルエステル、第3級ペンチルエステル、ヘキシルエステル、1-シクロプロピルエチルエステル等であり、該低級アルキル基は炭素数1～4個のものが好ましい）；低級アルケニルエステル（例えばビニルエステル、アリルエステル等）；低級アルケニルエステル（例えばエチニルエステル、プロピニルエステル等）；モノ（又はジ又はトリ）ヘロ（低級アルキルエステル（例えば2-エトキシエチルエステル、2,2,2-トリクロロエチルエステル等））；

低級アルカノイルオキレ(低級)アルキルエステル(例えばアセトキシメチルエステル、プロピオニルオキシメチルエステル、ブチルオキシメチルエステル、ペンチルオキシメチルエステル、ヘキサノイルオキシメチルエステル、2-アセトキシエチルエステル、2-プロピオニルオキシエチルエステル等)；  
 低級アルカンスルホニル(低級)アルキルエステル(例えばメチルメチルエステル、2-メチルエチルエステル等)；  
 アリール(低級)アルキルエステル、例えばフェニル(低級)アルキルエステルで、これは1又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい(例えばベンジルエステル、4-メトキシベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、フェネチルエステル、トリチルエステル、ジフェニルメチルエステル、ビス(メトキシフェニル)メチルエステル、3,4-ジメトキシベンジルエステル、4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルベンジルエステル等)；  
 1又はそれ以上の置換基を有していてもよいアリールエステル(例えばフェ

ニルエステル、トリルエステル、第5級ブチルフェニルエステル、キリルエステル、ノレチルエステル、クニルエステル等)等が例示される。

保護されたカルボキレの好ましい例としては、低級アルコキシカルボニル(例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第5級ブトキシカルボニル、第5級ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等の如く炭素数2-7個のもので、好ましくは炭素数2-5個のもの)やフェニル(低級)アルコキシカルボニル(エトロで置換されていてもよい、例えば4-ニトロベンジルオキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、4-ニトロフェネチルオキシカルボニル等)等が例示される。

複素環式基及び複素環式オ(低級)アルキルという用語に於ける複素環部分とは、少なくとも1つの複素原子(例えば酸素、硫黄、窒素等)を含む飽和若しくは不飽和、單環若しくは多環の複素環式基を示す。そして特に好ましい複素環式基と

しては、例えば窒素1-4個を有する5-8員不飽和複素環式基(例えばピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、そのN-オキサイド、ピリミジル、ピラジニル、ピリダニル、トリアゾリル(例えば4H-1,2,4-トリアゾリル、1H-1,2,5-トリアゾリル、2H-1,2,5-トリアゾリル等)、テトラゾリル(例えば1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリル等)等)、窒素1-4個を有する5-8員飽和複素環式基(例えばピロラジニル、イミダゾリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル等)；  
 窒素1-5個を有する不飽和融合複素環式基(例えばインドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリジニル、テトラゾロピリダニル、レヒドロトリアゾロピリダニル等)；  
 炭素1-2個及び窒素1-5個を含む5-8員不飽和複素環式基(例えばオキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル(例えば1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジア

ゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル等)等)；  
 炭素1-2個及び窒素1-5個を含む5-8員飽和複素環式基(例えばモルホリニル等)；  
 炭素1-2個及び窒素1-5個を有する不飽和融合複素環式基(例えばベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル等)；  
 硫黄1-2個と窒素1-5個を含む5-8員不飽和複素環式基(例えばチアゾリル、チアゾリニル、チアジアゾリル(例えば1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル等)等)；  
 硫黄1-2個及び窒素1-5個を含む5-8員飽和複素環式基(例えばチエニル等)；  
 硫黄1-2個及び窒素1-5個を含む不飽和融合複素環式基(例えばベンゾチアゾリル、ベンゾチアジ<sup>PT</sup>ゾリル等)等が挙げられ、上記の複素環式基は1-2個の適当な置換基を有していてもよく、該置換基としては、低級アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル等で、好ましくは炭素数1-

5個のもの)；低級アルキルチオ(例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ等)；低級アルケニル(例えばビニル、アリル、ブタニル等で好ましくは炭素数2～5個のもの)；低級アルケニルチオ(例えばビニルチオ、アリルチオ、ブタニルチオ等で、好ましくは炭素数2～5個のもの)；アリーール(例えばフェニル、トリル等)；ヘログン(例えば塩素、臭素、溴素又は碘素)；アミノ；ジ(低級)アルキルアミノ(低級)アルキル(例えばジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル、ジメチルアミノプロピル、ジエチルアミノプロピル、ジエチルアミノブチル等)；カルボキレ(低級)アルキル(例えばカルボキレメチル、カルボキレエチル、カルボキレプロピル等、好ましくは炭素数2～4個のもの)；エステル化されたカルボキレ(低級)アルキル(エステル化されたカルボキレ炭基は前記例示のとおり)；アミノ(低級)アルキル(例えばアミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、1-アミノメチルエチル、アミノブチル等で、好ましくは炭素数1～5

個のもの)；保護されたアミノ(低級)アルキル(保護されたアミノ及び低級アルキル炭基は前記例示のとおりで、好ましくは低級アルコキシカルボニルアミノ(低級)アルキル(例えばメトキシカルボニルアミノメチル、エトキシカルボニルアミノメチル、第3級ブトキシカルボニルアミノメチル、第3級ブトキシカルボニルアミノプロピル、1-第3級ブトキシカルボニルアミノメチルエチル等で、より好ましくは炭素数3～9個のもの)や低級アルカノイルアミノ(低級)アルキル(例えばアセチルアミノメチル、アセチルアミノエチル、アセチルアミノプロピル、1-アセチルアミノメチルエチル等で、より好ましくは炭素数2～5個のもの)；カルボキレ；上記で例示されたエステル化されたカルボキレで、好ましくは低級アルコキシカルボニル、更に好ましくは炭素数2～5個のもの；低級アルコキレ(低級)アルキル(例えばメトキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシメチル、エトキシエチル等で

好ましくは炭素数2～5個のもの)；ヒドロキレ(低級)アルキル(例えばヒドロキレメチル、ヒドロキレエチル、ヒドロキレプロピル、ヒドロキレブチル等で、好ましくは炭素数1～5個のもの)；低級アルキルチオ(低級)アルキル(例えばメチルチオメチル、メチルチオエチル、メチルチオプロピル、エチルチオメチル等で、好ましくは炭素数2～5個のもの)；スルホ(低級)アルキル(例えばスルホメチル、スルホエチル、スルホプロピル、スルホブチル等で、好ましくは炭素数1～5個のもの)；アレル(低級)アルキル(アレル及び低級アルキル炭基は上記例示のとおりで、好ましくは低級アルカンメルアミル(低級)アルキル(例えばメレルメチル、メレルエチル、エチンメルアミル等)で、より好ましくは炭素数2～5個のもの)；アレルアミノ(低級)アルキル(アレル及び低級アルキル炭基は上記例示のとおりで、好ましくは低級アルカンメルアミノ(低級)アルキル(例えばメレルアミノメチル、メレルアミノエチル、メレルアミノプロピル、エ

〔R<sup>2</sup>は-OR<sup>1</sup>である基で置換される基としては、アレル、前記ヘログン、アレルチオ(好ましくは 低級アルコキシカルボニル)等が挙げられる。〕

タンメルアミルアミノメチル等)で、より好ましくは炭素数2～5個のもの)；カルボキレ(低級)アルキルチオ(例えばカルボキレメチルチオ、カルボキレエチルチオ等で、好ましくは炭素数2～5個のもの)；オキソ；ヘロ(低級)アルキル(例えばクロロメチル、クロロエチル、ジクロロエチル、トリクロロエチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリフルオロエチル等で、好ましくはトリペロ(低級)アルキル、より好ましくは炭素数1～5個のもの)；低級アルキルアミノ(例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ等で、好ましくは炭素数1～5個のもの)；上記で例示された保護されたアミノ；等が例示される。

低級アルキレンとしては炭素数1～6個の直鎖状又は分枝状3個の炭素原子を含む炭基を含有し、例えば、メチレン、エチレン、メチルエチレン、プロピレン、トリエチレン、2-メチルトリメチレン等が示され、好ましいのは炭素数1～4個、より好ましいのは炭素数1～2個、更に好ましいのは



は炭素数1個である。

$R^{1c}$  及び  $R^{1d}$  で示される複素環チオ(低級)アルキルに於ける保護されたアミノ(低級)アルキル、保護されたアミノ及びアミノ(低級)アルキルについては、夫々上記で例示されたものが再び挙げられる。

カルボキシの好適保護基としては、エステル化されたカルボキシに於ける前記例示のエステル保護基を再び掲げることができる。カルボキシ保護基の好適例を挙げると、上記の低級アルキルが示される。

好適なアルカリ金属としては ナトリウム、カリウム及びリチウムが挙げられる。

目的物質(I)の好適例は下記の如くである。

$R^1$  の好適例は、アミノ、アセチルアミノ(より好ましくは低級アルカノイルアミノ)、ジ(低級)アルキルアミノ(低級)アルキリジンアミノ又はホスホノアミノであり、 $R^2$  は低級アルキル、 $R^3$  は水素又は低級アルキル、 $R^4$  は水素、アセチルチオ(低級)アルキル(より好ましいのは低級ア

ルカノイルチオ(低級)アルキル又はカルバモイルチオ(低級)アルキルで、更に好ましいのは低級アルカノイルチオニル又はカルバモイルチオニルである)、アセチルチオ(低級)アルキル(より好ましいのは低級アルカノイルチオ(低級)アルキルで、更に好ましいのは低級アルカノイルチオニルである)、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ(低級)アルキル、低級アルキルチオ(低級)アルキル、ヒドロキシ(低級)アルキル、アミノ(低級)アルキル、低級アルコキシカルボニルアミノ(低級)アルキル、低級アルカノイルアミノ(低級)アルキル、ジ(低級)アルキルアミノ(低級)アルキル、スルホ(低級)アルキルもしくはカルボキシ(低級)アルキルで置換されたテトラゾリルチオ(低級)アルキル(好ましくはテトラゾリルチオニル)、低級アルキル、低級アルコキシ(低級)アルキル、低級アルキルチオ(低級)アルキル、低級アルケニルチオ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、ヒドロキシ(低級)アルキル、アミノ(低級)

アルキル、低級アルコキシカルボニルアミノ(低級)アルキル、アミノ、低級アルキルアミノ、ハロ(低級)アルキル、カルボキシ(低級)アルキルチオ、低級アルカンスルホニル(低級)アルキル、低級アルカンスルホニルアミノ(低級)アルキルもしくはカルボキシ(低級)アルキルチオで置換されていてもよいシアゾリルチオ(低級)アルキル(より好ましくはシアゾリルチオニル)、低級アルキル、低級アルケニルもしくはアルコキシ低級アルキルで置換されたトリアゾリルチオ(低級)アルキル(より好ましいのはトリアゾリルチオニル)、ピラジニルチオ(低級)アルキル(より好ましいのはピラジニルチオニル)、シアゾリルチオ(低級)アルキル(より好ましいのはシアゾリニルチオニル)、テトラゾロビリダジニルチオ(低級)アルキル(より好ましいのはテトラゾロビリダジニルチオニル)、又はオキシ及びカルボキシ(低級)アルキルで置換されたジヒドロトリアゾロビリダジニルチオ(低級)アルキル(より好ましいのはジヒドロ

リアゾロビリダジニルチオニル)、 $R^5$  はカルボキシ又はニトロで置換されたフェニル(低級)アルコキシカルボニルである。

上記目的物質の製造法は以下詳述する通りである。

#### 方法1

目的物質(I)またはその塩類は、化合物(I)もしくはそのアミノ基に於ける反応性基体又はそれらの塩類に、化合物(II)もしくはそのカルボキシ基に於ける反応性基体又はそれらの塩類を作用させることによって得られる。

化合物(II)のアミノ基に於ける反応性基体としては、アミド化反応に於ける汎用の基体、例えば化合物(II)とカルボニル化合物との反応によって形成されるレブアの基基又はその互変異性に係るエナミン型異性体、化合物(II)にレシル化合物、例えばビス(トリメチルシリル)アセトアミド、トリメチルシリルアセトアミド等を反応させて得られるレシル基体、化合物(II)と塩化銅との反応によって得られる基体等を挙げることができる。

化合物間の好適な種類としては、酸付加塩、例えば有機酸塩（例えば酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩等）や無機酸塩（例えば硫酸塩、臭酸塩、磷酸塩、硝酸塩等）；金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等）；アンモニウム塩；有機アミン塩（例えばトリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩等）等が例示される。

化合物間のカルボキシ基における反応性基等体としては、酸ハライド、酸無水物、活性アミド、活性エステル等が例示される。これらの好適例を挙げると、酸クロライド、酸アジド、置換誘導（例えばジアルキル誘導、フェニル誘導、ジフェニル誘導、ジペンシル誘導、ハロゲン誘導等）、ジアルキル置換誘導、置換酸、チオ置換、置換、アルキル炭酸、脂肪族カルボン酸（例えばピリジン酸、百草酸、イソ百草酸、2-エチル酪酸、酪酸、トリクロロ酪酸等）或は芳香族カルボン酸（例えば安息香酸等）の酸との混合酸無水物、対称酸無

水物；イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾール或はテトラゾール等との活性アミド；活性エステル（例えばシアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、ジメチルイミノメチル

$[(CH_3)_2-N=CH-]$ エステル、ビニルエステル、プロパルギルエステル、 $\beta$ -ニトロフェニルエステル、2,4-ジニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、メシルフェニルエステル、フェニルアゾフェニルエステル、フェニルチオエステル、 $\beta$ -ニトロフェニルチオエステル、 $\beta$ -クレブチルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ピリジルエステル、ピペリジルエステル、8-キノリルチオエステル、又はN,N-ジメチルヒドロキシルアミン、1-ヒドロキシ-2-(1H)-ピリドン、N-ヒドロキシピクリンイミド、N-ヒドロキシフタルイミド或は1-ヒドロキシ-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾールとのエステル等）を例示することができる。これらの反応混合物は、化合物間の種類に依

じて適宜選択すればよい。

化合物間の種類としては無機塩基との塩（例えばアルカリ金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えばカルシウム塩、マグネシウム塩））；有機塩基（例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン）との塩；酸（例えば硫酸、臭酸）との塩等が例示される。

反応は、汎用溶媒中で行なうのが一般的であり、該溶媒としては水、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、或はCの反応に悪影響を与えないその他の有機溶媒が例示される。これらの溶媒のうち親水性溶媒は水との混合溶媒として使用することもできる。

化合物間が遊離酸又はその塩の状態で使用されるときは、常用の縮合剤例えばN,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド；N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド；N-シクロ

ヘキシル-N'-（4-ジエチルアミノシクロヘキシル）カルボジイミド；N,N-ジエチルカルボジイミド；N,N-ジイソプロピルカルボジイミド；N-エチル-N'-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド；N,N-カルボニルビス（2-メチルイミダゾール）；ペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン；ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミン；エトキシアセチレン；ポリ誘導エチル；ポリ誘導イソプロピル；ジエチルホスホロクロリダイト；オキシ塩化銅；5塩化銅；5塩化銅；塩化チオニル；オキザリルクロライド；トリフェニルホスフィン；N-エチル-7-ヒドロキシベンズイソキサゾリウムフルオロボレート；N-エチル-5-フェニルイソキサゾリウム-5'-スルホネート；1-(3-クロロベンゼンスルホニルオキシ)-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール；所謂ビルスマイヤー試薬（例えばジメチルホルムアミドと塩化チオニルやホスゲンとの反応によって得られる（クロロメチレン）ジメチルアンモニウムクロライド、又はジ

ジメチルホルムアミドとオキソレニウム化合物との反応によって得られる化合物等) 1等の存在下に行なうのが好ましい。

反応は、又有機基或は無機基例えば以下例示する様な水酸化アルカリ金属、炭酸水素アルカリ土類金属、炭酸アルカリ金属、酢酸アルカリ金属、トリ(低級)アルキルアミン、ピリジン、N-(低級)アルキルモルホリン、N,N-ジ(低級)アルキルベンジルアミン、N,N-ジ(低級)アルキルアニリン等の存在下に行なうこともできる。塩基又は縮合剤が液体であるときは、溶液を兼ねて用いることもできる。反応温度は制限がなく、通常は冷却下又は室温下に行なわれる。

この反応においては化合物(1)に対して化合物(2)のレン具性体を反応させることにより、目的物質(1)のレン具性体を効率よく得ることができる。

この反応においては、反応条件により化合物(2)中のR<sup>1</sup>で示されるアミノ基が、反応中に保護されたアミノに転換することもあり、この様な場合もこの方法の範囲に含まれる。

酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸等) 及び無機酸(例えば硫酸、臭化水素酸、硝酸等)が挙げられる。

反応は一般に水、アルコール(例えばメタノール、エタノール等)、それらの混合物、或はこの反応の進行に悪影響を与えない他の溶媒の存在下に行なわれる。塩基及び酸が液体であるときは溶媒として使用することもできる。反応温度は制限的ではなく、一般には冷却乃至加温下に行なわれる。

還元は、保護基例えば4-エトキシベンジル、2-<sup>(5-)</sup>アキドエチル、2,2,2-トリクロロエチル等の脱離の場合に採用される。脱離反応に適用できる還元反応としては、例えば金属(例えば亜鉛、亜鉛アマルガム等)或はクロム化合物の塩(例えば塩化クロム、酢酸クロム等)と有機或は無機酸(例えば酢酸、プロピオン酸、硝酸等)との組み合わせで行なう方法; 汎用の金属触媒(例えばパラジウム-炭素)を用いて行なう一般的な接触還元等が挙げられる。

#### 方法2

目的物質(1b)又はその塩類は、化合物(1a)又はその塩類を、カルボキシ保護基の脱離反応に付すことによって得られる。

化合物(1a)の好適塩としては、化合物(1)において例示された酸付加基が再度挙げられる。

この反応は常法例えば加水分解や還元等の方法に従って進行される。

保護基がエステルである場合には、加水分解によって脱離される。加水分解は塩基或は酸の存在下に行なわれる。好適な塩基としては、無機塩基或は有機塩基、例えばアルカリ金属(ナトリウムやカリウム等)、アルカリ土類金属(マグネシウムやカルシウム等)、それらの水酸化物、炭酸塩、炭酸水素化物、トリアルキルアミン(例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン等)、ピコリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[3.4.0]タンデセン-7等が挙げられる。好適な酸としては、有機酸(例えば

#### 方法3

目的物質(1d)又はその塩類は、化合物(1c)又はその塩類に化合物(1)又はそのメルカプト基に於ける反応性基を作用させることによって製造される。

化合物(1c)の好適塩としては、化合物(1)に対して例示されたものを再掲できる。

化合物(1)のメルカプト基に於ける反応性基等としては、金属塩例えばアルカリ金属塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩等)等が挙げられる。

この反応は、通常、水、酢酸、酢酸、アセトン、クロロホルム、ニトロベンゼン、塩化メチレン、塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、エーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド或はこの反応の進行に悪影響を与えない溶媒、特に好ましくは強い酸性を有する溶媒の存在下に行なわれる。これらのうち、親水性のものは水との混合溶媒として利用することもできる。反応は中性媒体中に行なうのが好ましい。化合物(1c)或は化合物(1)を遊離の状態で

用いるときは、塩基（例えば水酸化アルカリ金属、炭酸アルカリ金属、炭酸水素アルカリ金属の如き無機塩基或はトリアルキルアミンの如き有機塩基等）の存在下に行なうのが好ましい。反応温度は制限されず、一般的に室温、加熱乃至若干の加熱下に行なわれる。

#### 方法4

目的化合物(11)又はその塩類は、化合物(10)又はその塩類をアミノ保護基の脱離反応に付すことによって製造される。

化合物(10)の好適な塩としては、前記の様な金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩が含まれる。

この脱離反応は、常法例えば加水分解、還元、保護基がアシルである場合に化合物(10)をイミノハロゲン化剤と反応し、次いでイミノエーテル化剤と反応し、必要であれば更に加水分解する方法等によって遂行される。加水分解法は、塩基或はヒドラジンを用いる方法を含む。これらの方法は、脱離するべき保護基の種類によって適宜選

択される。

これらの方法のうち、酸を使う加水分解法は、保護基が置換若しくは非置換アルコキシカルボニル（例えば第5級ベンチルオキシカルボニル、第5級ブチルオキシカルボニル等）、アルカノイル（例えばホルミル等）、シクロアルコキシカルボニル、置換若しくは非置換アラコキシカルボニル（例えばベンジルオキシカルボニル、置換ベンジルオキシカルボニル等）、置換フェニルチオ、置換アラキリデン、置換アルキリデン、置換シクロアルキリデン、アリール（低級）アルキル（例えばベンジル、トリチル等）等である場合において汎用され且つ好ましい方法である。

好ましい酸としては有機酸、無機酸があり、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、ペンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸等が挙げられるが、より好ましいのは酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸等である。反応に都合の良い酸は、脱離するべき保護基の種類に応じて選択される。脱離反応を酸で行なう場合には、塩酸の存在若しくは非存

在下に行なわれる。好ましい溶媒とは、汎用有機溶媒、水及びそれらの混合物を含む。トリフルオロ酢酸を用いるときは、アニソールの存在下に反応を行なうのが好ましい。

ヒドラジンを用いる加水分解は、キクシニルやフタロイル等の保護基の脱離反応として一般的である。

塩基を用いる加水分解は、アシル基（例えばヘロアルカノイル（例えばジクロロアセチル、トリフルオロアセチル等））の脱離反応に好適である。好適な塩基としては、無機塩基（例えば水酸化アルカリ金属（例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等）、水酸化アルカリ土類金属（例えば水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等）、炭酸アルカリ金属（例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）、炭酸アルカリ土類金属（例えば炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム等）、炭酸水素アルカリ金属（例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等）、酢酸アルカリ金属（例えば酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等）、炭酸アルカリ土類

金属（例えば炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム等）、炭酸水素アルカリ金属（例えば炭酸水素2ナトリウム、炭酸水素2カリウム等）等）、有機塩基（例えばトリアルキルアミン（例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン）、ピコリン、N-メチルピコリジン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ〔4.5.0〕ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ〔2.2.2〕オクタン、1,5-ジアザビシクロ〔3.4.0〕カンデセン-5等）が含まれる。塩基を用いる加水分解は、しばしば水、常用有機溶媒或はそれらの混合物中で行なわれる。

保護基のうち、アシル基は一般に上記或はその他汎用加水分解によって脱離される。アシル基がハロゲン置換アルコキシカルボニル或はβ-キノリルオキシカルボニルであるときは、重金属例えば銅、亜鉛等で処理することによって脱離される。

還元脱離反応は、保護基が次の様なものであるとき、即ち例えばヘロアルコキシカルボニル（例えばトリクロロエトキシカルボニル等）、置

換若しくは非置換アルコキシカルボニル(例えばベンジルオキシカルボニル、置換ベンジルオキシカルボニル等)、2-ピリジルメトキシカルボニル等の場合に一般的に適用される。好ましい還元反応とは、例えば水素化ほう素アルカリ金属(例えば水素化ほう素ナトリウム等)等を用いる方法を含むものである。

反応温度は制限的ではなく、アミノ保護基の種類、脱離反応の種類に応じて適宜設定され、好ましくは、緩和な条件、即ち、冷却下、室温下又は若干の加熱下に行なわれる。

この反応には、 $R^5$  で示される保護されたカルボキシルが反応の進行中又は後処理中に遊離のカルボキシルに交換される場合を含むものとする。

出発物質間の製造法を以下詳述する。

#### 製造法(1)

化合物(IV)は化合物(V)又はその塩類に、ハロゲン化剤及び化合物(IV)を作用させることによって製造される。

この方法で用いられる好適なハロゲン化剤とし

ては、臭素及び塩素等が含まれる。

この反応は、無機塩基や有機塩基の如き塩基例えば炭酸アルカリ金属、アルカリ金属アルコキシド、トリアルキルアミン等の存在下に行なうのが好ましい。又この反応はアルコール(例えばメタノール、エタノール等)或はその他この反応に悪影響を与えない溶媒等の存在下に行なうのが一般的である。反応温度は制限がなく、通常冷却下又は室温下に行なわれる。この反応において、化合物(IV)の  $R^5$  は、反応条件或は保護基の種類によっては、他のカルボキシル保護基に交換される場合があり、その様なきも本発明の範囲に含まれる。

#### 製造法(2)

化合物(VB)は、化合物(IV)をアミノ保護基の導入反応に付することによって得られる。

この反応は常法に従って行なわれ、アミノ基に導入されるべきアミノ保護基がアレルである場合には、方法1に述べた方法と実質的に同一の方法で行なわれる。従って詳細な説明は、方法1の項を参照されたい。

#### 製造法(3)

化合物(IV)は、化合物(IV)と化合物(IV)を作用させることによって製造される。

通常この方法は、アルカリ金属水素化物(例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等)やアルカリ土類金属水素化物(例えば水素化カルシウム等)等の塩基の存在下に行なわれ、且つ一般的には、ジノチルホルムアミド或はその他この反応に悪影響を与えない溶媒中に行なわれる。反応温度に制限はなく、通常、冷却下、室温下或は加熱下に行なわれる。

#### 製造法(4)

化合物(IV)は化合物(IV)に酸及び/又は酸無水物、例えば酤酸及び/又は無水酤酸を作用させることによって得られる。この工程の反応は、遊ハロゲン化酸アルカリ金属(例えば遊酢酸ナトリウム、遊酢酸ナトリウム、遊酢酸カリウム等)、遊酢酸アルカリ土類金属(例えば遊酢酸マグネシウム、遊酢酸カルシウム等)等の他、有機酸(例えば酢酸、酪酸等)や無機酸(例えば硫酸)

等の酸の存在下において効率良く進行させることができる。

反応温度は制限されず、通常は加熱下に行なわれる。

#### 製造法(5)及び(7)

製造法(5)及び(7)は、方法2又は4に示した様な常法に従って行なわれる。

製造法(5)においては、反応条件によって、 $R^{1a}$ を有する化合物、又は該  $R^{1a}$  の代りにアミノを有する化合物が製造され、それらは引き続き化合物(IV)又はその塩類と反応され、製造法(5)に示す様にして、化合物(IIa)又は(IIb)が夫々製造される。

#### 製造法(6)

化合物(IV)の好適な酸とは、一般的に酸類、例えば無機酸(例えば硫酸等)、有機酸(例えばプロトンエンスルホン酸等)である。該化合物(IV)の酸を本工程において用いるときは、通常、塩基例えば水酸化アルカリ金属(例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等)の存在下に反応を行

なうことができる。反応は、通常、水、アルコール（例えばメタノール、エタノール等）またはこの反応の進行に悪影響を与えない他の溶媒等の溶媒中で行なう。反応温度に制限はなく、通常は室温下に行なう。

上記の各反応及び/又は反応の使用態様において上記互異異性体が他の互異異性体に変換されることがあり、その様な場合もこの発明の範囲に含まれる。

目的物質(i)が、4位における遊離酸として得られる場合、或は目的物質(ii)が遊離のアミノを有している場合には、常法に従い、前記した様を塩に導くことができる。

目的物質(i)及びその塩類は全て新規な化合物であって、高い抗菌活性を有し、グラム陽性及び陰性を含む広範囲の病原微生物の発育を阻止し、抗菌剤として有用である。

目的物質(i)の有用性を示す為、代表的化合物の試験管内抗菌作用のデータを示す。

#### 試験化合物

- (1) 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-5-セフェム-4-カルボン酸(シス異性体)
- (2) 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルチオメチル)-5-セフェム-4-カルボン酸(シス異性体)
- (3) 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-[1-(2-アミノエチル)-1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル-5-セフェム-4-カルボン酸(シス異性体)
- (4) 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-5-セフェム-4-カルボン

酸(シス異性体)

- (5) 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル-5-セフェム-4-カルボン酸(シス異性体)
- (6) 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-(テトラゾロ[1,5-b]ピリダジン-6-イル)チオメチル-5-セフェム-4-カルボン酸(シス異性体)
- (7) 7-[2-イソプロポキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-5-セフェム-4-カルボン酸(シス異性体)
- (8) 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-(1-アシル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-5-セフェム-4-

カルボン酸(シス異性体)

- (9) 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-セフェム-4-カルボン酸(シス異性体)
- (10) 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-5-[1-(3-アミノプロピル)-1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル-5-セフェム-4-カルボン酸(シス異性体)

#### 試験方法

試験管内抗菌活性を下記の寒天平板希釈法によって求めた。

トリプチケース・ソーイ・ブロス(固形10<sup>6</sup>個/μl)中で一夜培養した試験菌株の1白金耳をハート・インフュージョン・アガー(21-寒天)に接種した。この培地には抗菌剤が各濃度で含まれており、57℃で20時間培養した後最低発育阻止濃度(MIC)を測定した。(単位: μg/μl)

試験結果

| 試 験                   | MIC (μg/ml) |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|-----------------------|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|                       | (1)         | (2)  | (3)  | (4)  | (5)  | (6)  | (7)  | (8)  | (9)  | (10) |
| メチル・シクロ<br>ATCC 6633  | 3.15        | 3.15 | 6.25 | 3.15 | 6.25 | 3.15 | 1.56 | 3.15 | 1.25 | 6.25 |
| メチル・シクロ<br>JC-2       | 0.2         | 0.05 | 0.2  | 0.2  | 0.1  | 0.1  | 0.78 | 0.1  | 0.05 | 0.1  |
| メチル・シクロ<br>12         | 0.2         | 0.1  | 0.1  | 0.59 | 0.05 | 0.59 | 3.15 | 0.59 | 0.2  | 0.2  |
| メチル・シクロ<br>2          | 0.2         | 0.2  | 0.1  | 0.2  | 0.05 | 0.2  | 0.59 | 0.59 | 0.05 | 0.78 |
| メチル・シクロ<br>NCTC-10410 | 6.25        | 3.15 | 6.25 | 3.15 | 1.25 | 1.25 | 3.15 | 6.25 | 3.15 | 1.25 |

本発明の目的化合物(1)もしくは非毒性の、薬理学的に許容し得る塩を予防もしくは治療の目的で投与するに當っては、該物質を主成分とし、これに医薬として許容しうる媒体、例えば経口、非経口もしくは外用の有機もしくは無機、固体または液体の媒体を加えた一般的製剤の形で投与される。このような製剤としては、カプセル、錠剤、懸液剤、軟膏、塗剤等の固体制剤、または液剤、懸濁剤もしくは乳剤等の液剤がある。さらに必要であれば前記製剤中に補助剤として安定剤、懸濁剤もしくは乳化剤、緩衝剤、その他汎用添加剤等を含有させることもできる。

化合物の投与量は年齢、患者の状態、疾病の種類、投与される化合物の種類によって決められるが、一般的には1年ないし6000年の間で1日1回以上投与され、さらに平均的には1回につき10mg、50mg、100mg、250mg、500mg及び1000mgの量で投与される。

次に本発明原料の製造例及び目的化合物を得る為の実施例を示す。

## 製造例1

5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-カルボン酸メチルの製造

1-エトキシカルボニルホルムアミジン臭酸塩(166g)の無水メタノール(84ml)溶液に、ナトリウム(195g)の無水メタノール(42ml)溶液を0℃で加えた。この混合物に、臭素(128g)と、ナトリウム(195g)の無水メタノール(42ml)溶液を0℃で交互に加え、得られた懸濁液にチオシアン酸カリウム(81g)の無水メタノール(100ml)溶液を加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌し、室温で更に6時間攪拌した。反応混合物をセルロース粉末で過濾し、母液を真空乾燥した。残渣を酢酸エチルと水の混合液に溶解し、酢酸エチル層を分離して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルを加えてこれを粉末化すると表題化合物(20g)が得られた。mp 202-205℃

I.R.(KBr): 3400, 3250, 3100, 1710,

1610, 1540 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.( $\text{d}_6$ -DMSO)

$\delta$ : 3.85 (5H, s)

8.25 (2H, s)

## 製造例2

5-ホルムアミド-1,2,4-チアジアゾール-3-カルボン酸メチルの製造

酢酸(53g)と無水酢酸(22g)の混合物に5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-カルボン酸メチル(62g)を加え、得られた混合物を2日間室温で攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、ジエチルエーテルとn-ヘキサンとの混合物を逐次加えて粉末化すると、表題化合物(72g)が得られた。mp 210-215℃

I.R.(KBr): 3100, 1720, 1680 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.( $\text{d}_6$ -DMSO)

$\delta$ : 8.90 (5H, s)

8.85 (1H, s)

## 製造例3

5-ホルムアミド-3-(2-メチルチオ-2

-メチルスルフィニルアセチル)-1,2,4-チアジアゾールの製造

5-ホルムアミド-1,2,4-チアジアゾール-3-カルボン酸メチル(9.2g)とメチルメチルチオメチルスルホキド(6.1g)をN,N-ジメチルホルムアミド(100ml)に加えた混合物を氷浴中で冷却しておき、これに50%水酸化ナトリウム(2.1g)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、40℃にして更に1時間攪拌した。室温まで冷却した反応混合物に塩化メチレン(300ml)を加え、析出した沈殿を採取して塩化メチレンで洗浄した。そして塩酸(14.7ml)、水(200ml)及び塩化メチレン(200ml)の混合物を攪拌しつつこれに前記の沈殿を加えた不溶物を除去し、母液から塩化メチレン層を分離した。この溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残液にジエチルエーテルを加えて粉末化すると、表題化合物(4.5g)が得られた。mp 150~152℃

I.R.(KBr): 3100, 1680, 1670 $\text{cm}^{-1}$

た。有機溶媒層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後高真空で乾燥した。残液にジエチルエーテルと石油エーテルの混合物を加えて粉末化すると、表題化合物(2.80g)が得られた。mp 186~187℃。

I.R.(KBr): 3100, 1680, 1660 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.( $\text{d}_6$ -DMSO)

$\delta$ : 2.55 (5H, s)

8.95 (1H, s)

#### 製造例5

2-メトキシイミノ-2-(5-ホルムアミド-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸(シシ異性体)の製造

(5-ホルムアミド-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)チオグリコキシル酸の3-メチルエステル(2.51g)をメタノール(2ml)と1規定水酸化カリウム水溶液(3.5ml)の混液に加え、室温で1時間攪拌した。混合物に1規定塩酸を加えてpH 2.4とし、O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩(9.0g)を加えた後室温で30分攪拌

N.M.R.( $\text{d}_6$ -DMSO)

$\delta$ : 2.22

1(5H, 2s)

2.28

2.68

1(2H, 2s)

2.85

5.70

1(1H, 2s)

5.80

8.86 (1H, s)

#### 製造例4

(5-ホルムアミド-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)チオグリコキシル酸の3-メチルエステルの製造

5-ホルムアミド-3-(2-メチルチオ-2-メチルスルフィニルアセチル)-1,2,4-チアジアゾール(0.85g)と過硫酸ナトリウム(0.2g)の水溶液(10ml)中混合物を、70℃で45分攪拌した。反応混合物から溶媒を蒸発させた後の残液を酢酸エチルと水の混液に溶解した。これに炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてpH 7とし、チオ硫酸ナトリウム水溶液で処理し

した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中性とし、メタノールを留去した。濃縮された水溶液を塩酸でpH 4とし、酢酸エチルで洗浄した。水層に塩酸を加えてpH 1とし、塩化ナトリウムで飽和した後酢酸エチルで抽出した。抽出液を高真空で乾燥し、残液にジエチルエーテルを加えて粉末化した後採取乾燥すると、表題化合物(0.80g)が得られた。mp 185~186℃。

I.R.(KBr): 3150, 1720, 1690 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.( $\text{d}_6$ -DMSO)

$\delta$ : 3.98 (5H, s)

8.84 (1H, s)

#### 製造例6

2-メトキシイミノ-2-(5-ホルムアミド-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸(シシ異性体)の製造

5-ホルムアミド-3-(2-メチルチオ-2-メチルスルフィニルアセチル)-1,2,4-チアジアゾール(3.2g)と過硫酸ナトリウム(0.8g)の水溶液(5.2ml)中混合物を70℃



で45分攪拌した。溶液を留去し、残渣を $\alpha$ -ヘキサンで洗浄した後、メタノール(20ml)と1規定水酸化カリウム水溶液(40ml)を加えた。この溶液を室温で1時間攪拌した。反応混合物に1規定塩酸を加えてpH 8とし、O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩(0.96g)を加え、室温で1時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応液を中和し、メタノールを留去した。得られた水溶液を酢酸エチルで洗浄し、10%塩酸でpH 1とした後、塩化ナトリウムで飽和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を留去した後の残渣にジイソプロピルエーテルを加えて粉末化すると、表題化合物(1.02g)が得られた。mp 185~186℃。

## 製造例7

2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)酢酸(シソ性体)の製造

2-メトキシイミノ-2-(5-ホルムアミド

で50分攪拌した。溶液を留去し、残渣を $\alpha$ -ヘキサンで洗浄した。残渣に1規定水酸化ナトリウム水溶液(160ml)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物にO-エチルヒドロキシルアミン塩酸塩(3.5g)を加え、10%塩酸でpH 3~4に調整した後、室温で1時間攪拌した。不溶物を除去した後、母液を酢酸エチルで洗浄し、10%塩酸で再びpH 1にしてから酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し蒸発乾固した。残渣にジエチルエーテルとジイソプロピルエーテルの混合物を加えて粉末化すると、2-エトキシイミノ-2-(5-ホルムアミド-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)酢酸(シソ性体)(4.8g)が得られた。mp 165~168℃(分解)。

I.R.(KBr) : 3450, 3170, 3050, 1730, 1690, 1595, 1565 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R. ( $d_6$ -DMSO)

$\delta$  : 1.50 (3H, t, J=7Hz)

4.50 (2H, q, J=7Hz)

-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)酢酸(シソ性体)(1.4g)の1規定水酸化ナトリウム水溶液(121ml)中溶液を50~55℃で1時間加熱した。この混合液を氷浴中で冷却しながら、これに濃塩酸(1.9ml)を加えた。混合物を塩化ナトリウムで飽和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発乾固した。残渣にジエチルエーテルを加えて粉末化すると、表題化合物(0.9g)が得られた。mp 180~182℃(分解)。

I.R.(KBr) : 3450, 3250, 3100, 1715, 1610, 1550 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R. ( $d_6$ -DMSO)

$\delta$  : 3.90 (5H, s)

8.10 (5H, broad s)

## 製造例8

5-ホルムアミド-5-(2-メチルチオ-2-メチルエチルアセチル)-1,2,4-チアジアゾール(10g)と過炭酸ナトリウム(2.0g)の水溶液(50ml)中混合物を70℃

687 (1H, s)

## 製造例9

製造例8と同様の方法によって下記の化合物を製造した。

(1) 2-プロポキシイミノ-2-(5-ホルムアミド-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)酢酸(シソ性体)、mp 168~170℃(分解)。

I.R.(KBr) : 3250, 3140, 1720, 1690, 1590, 1550 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R. ( $d_6$ -DMSO)

$\delta$  : 0.90 (3H, t, J=6Hz)

1.4-1.9 (2H, m)

4.17 (2H, t, J=6Hz)

8.85 (1H, s)

(2) 2-イソプロポキシイミノ-2-(5-ホルムアミド-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)酢酸(シソ性体)、mp 180~182℃(分解)。

I.R.(KBr) : 3250, 1720, 1690, 1590, 1550 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R. ( $d_6$ -DMSO) $\delta$ : 1.25 (6H, d,  $J=6\text{Hz}$ )

4.2-4.7 (1H, m)

8.85 (1H, s)

(以下略)

## 製造例 10

2-エトキシイミノ-2-(5-ホルムアルド-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸 (シソ異性体) (4.4g) と 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5.4 ml) の混合物を 50-55°C で 2 時間撹拌した。混合物を氷浴中で冷却し、塩酸 (5.4 ml) で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発乾燥した。残渣にジエチルエーテルを加えて粉末化すると、2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸 (シソ異性体) (2.92g) が得られた。mp 168-170°C (分解)。

I.R. (ヌジロール): 3450, 3370, 3250, 3150, 1665, 1610, 1580  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R. ( $d_6$ -DMSO)

$\delta$ : 1.22 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.17 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 8.17 (2H,

broad s)

## 製造例 11

製造例 10 と同様の方法によつて下記の化合物を製造した。

(1) 2-アロキイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸 (シソ異性体), mp 100-105°C (分解)。

I.R. (ヌジロール): 3620, 3520, 3550, 3120, 2600, 2500, 1720, 1620, 1550  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R. ( $d_6$ -DMSO)

$\delta$ : 1.00 (3H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 1.8-2.0 (2H, m), 4.15 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 8.17 (2H, broad s)

(2) 2-イソアロキイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸 (シソ異性体), mp 152-155°C (分解)。

I.R.(メジール): 3450・3300・  
3200・1730・  
1620・1530 cm<sup>-1</sup>

N.M.R.(d<sub>6</sub>-DMSO)

δ: 1.22(6H, d, J=6Hz), 4.1-  
4.6(1H, m), 8.20(2H,  
broad s)

#### 製造例 12

7-アミノセファロsporin酸(14.31g)、  
5-アフリチオ-1,3,4-チアジアゾール-2-  
チオール(14g)、炭酸水素ナトリウム(  
10.6g)、水(33ml)及びpH 6.4のリン酸  
緩衝液(105ml)の混合物を65~70°Cで  
4時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル(50  
ml)を加え、塩酸でpH 3に調整した。析出物を  
採取し、水、メタノール及びアセトンで洗浄した  
後乾燥すると、粗製の7-アミノ-8-(5-ア  
フリチオ-1,3,4-チアジアゾール-2-イ  
ル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸  
(13.4g)が淡褐色粉末状で得られた。この粉

に真空乾燥すると、桃色油状の4-(3-メトキシ  
プロピル)チオセミカルバジド(89.9g)が  
得られた。

N.M.R.(ODCl<sub>3</sub>)

δ: 1.87(2H, m), 3.33(3H, s),  
3.5-5.8(4H, m), 4.0(2H, broad  
s), 7.8(1H, broad s)

(2) 4-(3-メトキシプロピル)チオセミカ  
ルバジド(89.9g)とギ酸(450ml)の混  
合物を105°Cで8.5時間回流攪拌した。減圧下  
にギ酸を留去し、残液に酢酸エチル(800ml)  
と水(200ml)を加えた。分離した有機層を  
5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、更に塩  
化ナトリウム水溶液で洗浄した後硫酸マグネシウ  
ムで乾燥し、濃縮すると黄色油状物(77.52g)  
が得られた。これに水酸化ナトリウム(26g)  
の水(260ml)及びメタノール(40ml)溶液  
を加え、減圧下にメタノールを留去した。残液に  
水(100ml)を加え、10%塩酸でpH 3~4  
に調整した後、酢酸エチル(150ml × 2回)

末(10g)をメタノール(100ml)と濃塩  
酸(70ml)の混液に溶解した後ろ過し、ろ  
液を活性炭で処理した後アンモニア水でpH 3  
に調整した。酢酸エチル(50ml)を加え、  
沈殿物を採取し、水及びアセトンで洗浄した後、  
乾燥すると、純品の目的物質(5.2g)が得ら  
れた。mp 195~197°C。

I.R.(メジール): 3150・2700-2500・  
1800・1610・<sup>1550</sup>  
1500  
-1510・1040・720  
cm<sup>-1</sup>

#### 製造例 13

(1) N-(3-メトキシプロピル)ジチオカ  
ルバミン酸メチル(100.2g)のエタノール  
(300ml)溶液を、ヒドラジン水合物(  
28g)のエタノール(200ml)溶液に、  
8°Cで30分を要して添加した。この混合物を  
70°Cで4.5時間攪拌し、濃縮した後、水とジ  
エチルエーテルを水に加えた。ジエチルエー  
テル抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下

で抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、  
濃縮を留去すると、黄色油状物(40.52g)が  
得られた。本品をシリカゲル(500g)のカラ  
ムクロマトグラフで精製し、酢酸エチルで層出  
すると、油状の4-(3-メトキシプロピル)-4  
H-1,2,4-トリアゾール-5-チオール(  
8.95g)が得られた。

N.M.R.(ODCl<sub>3</sub>)

δ: 2.14(2H, m), 3.40(3H, s),  
3.47(2H, t, J=7Hz), 4.18  
(2H, t, J=7Hz), 7.94(1H,  
s)

#### 製造例 14

(1) N-(3-アミノプロピル)アセトアミド  
(146g)のジオキサン(710ml)溶液を、  
97%水酸化ナトリウム(52g)の水(620  
ml)溶液に加え、-1~5°Cで5分を要し、2  
酸化炭素(96g)を添加した。この混合物を0  
~2°Cで1時間攪拌した。N-(3-アセトアミ  
ドプロピル)ジチオカルバミン酸ナトリウムを含

混合物に、0~5℃で5分を要し沃化メチル(179g)を加え、反応混合物を同温度で5時間攪拌した。減圧下にジオキサンを留去し、残液を酢酸エチル(800ml  $\times$  4)で抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮すると、油状のN-(3-アセトアミドプロピル)ジチオカルバミン酸メチル(195.18g)が得られた。

(3) N-(3-アセトアミドプロピル)ジチオカルバミン酸メチル(195g)のジオキサン(610ml)溶液とナトリウムアジド(79.42g)の水(500ml)溶液の混合物を4時間連続攪拌した。ジオキサンを留去し、残留水層をジエチルエーテル(150ml  $\times$  2)で洗浄し、17.5%塩酸でpH1に調整した後水中で冷却した。結晶を析取し水で洗浄すると、白色粉末状の1-(3-アセトアミドプロピル)-1H-テトラゾール-5-チオール(91.75g)が得られた。mp 152~154℃。

N.M.B. ( $d_4^{20}$ -DM80)

廃液中に加えた溶液に、氷浴攪拌下加えた。次いでこの混合物を室温で17.5時間攪拌した。ジオキサンを留去し、残液にジエチルエーテルと少量の水を加えた。振とう後水層を分離し、有機層を10%炭酸カリウムで2回抽出した。抽出液を先の分庫水層と合し、ジエチルエーテルで5回洗浄した後、塩酸でpHとした。ジエチルエーテルで抽出して抽出液を水洗し、減圧下に濃縮を留去した。残留油状物(10.92g)にジイソプロピルエーテルを加えて粉末化すると、1-(3-(5-N-第5級ブトキシカルボニルアミノ)プロピル)-1H-テトラゾール-5-チオール(9.6g)が得られた。mp 75~77℃。

I.R. (ヌジール): 3380, 3260, 1650, 1530, 1170, 1050  $\text{cm}^{-1}$

N.M.B. ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.50(9H, s), 2.14(2H, m), 3.25(2H, m), 4.39(2H, t, J=7Hz), 4.9-6.7(1H, broad)

$\delta$ : 1.87(3H, s), 1.97(2H, m), 3.17(2H, m), 4.28(2H, t, J=7Hz), 7.9(1H, broad s), 15.0(1H, broad s)

(3) 1-(3-アセトアミドプロピル)-1H-テトラゾール-5-チオール(85g)と6規定塩酸(1g)の混合物を7.5時間攪拌濃縮した。反応混合物を減圧下に濃縮し、沈殿物を析取してヘキサン及びジエチルエーテルで洗浄すると、1-(3-アミノプロピル)-1H-テトラゾール-5-チオール塩酸塩(67.15g)が得られた。N.M.B. ( $\text{D}_2\text{O}$ )

$\delta$ : 2.45(2H, m), 3.25(2H, t, J=7Hz), 4.50(2H, t, J=7Hz)

(4) 2-第5級ブトキシカルボニルオキシイミノ-2-フェニルアセトニトリル(12.3g)のジオキサン(80ml)溶液を、1-(3-アミノプロピル)-1H-テトラゾール-5-チオール塩酸塩(9.78g)とトリエチルアミン(11.1g)をジオキサン(25ml)と水(25ml)の

#### 製造例 15

(1) 5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-カルボン酸メチル(26g)、濃塩酸(490ml)及び少量の銅からなる混合物に、-10~-15℃で40分を要し、亜硝酸ナトリウム(22.5g)の水(28ml)溶液を添加した。反応混合物を同温度で1.5時間攪拌し、50℃で50分攪拌した。反応混合物を水(500ml)に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄し、乾燥後濃縮すると、白色粉末状の5-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-3-カルボン酸メチル(8.9g)が得られた。

I.R. (ヌジール): 1730, 1430, 1335, 1320, 1220, 1065, 980, 850  $\text{cm}^{-1}$

N.M.B. ( $\text{ODCl}_3$ )

$\delta$ : 4.01(3H, s)

(2) 5-クロロ-1,2,4-チアジアゾール-3-カルボン酸メチル(7.80g)、チオ尿素

(5.52 g)、テトラヒドロフラン(24 ml)及び水(8 ml)の混合物を6.5時間おだやかに沸騰した。反応混合物を常法に従って処理すると、黄色粉末状の5-メルカプト-1,2,4-チアジアゾール-5-カルボン酸メチル(7.1 g)が得られた。mp 126~127°C。

I.R. (ヌジロール): 1780, 1480,

1360, 1270,

1060 cm<sup>-1</sup>

N.M.R. (d<sub>6</sub>-DMSO)

δ: 8.91(5H, s), 9.85(1H, m)

#### 製造例 16

(1) トリクロロメチル硫酸モノクロリド(88.85 g)を2-アリルイソチオ尿素臭化水素酸塩(93.6 g)の水(285 ml)溶液に0°Cで加え、水酸化ナトリウム(76 g)の水(300 ml)溶液を4時間に亘って攪拌しながら滴下した。1時間攪拌した後、反応混合物を常法に準じて後処理すると、赤褐色油状の5-アリルチオ-5-クロロ-1,2,4-チアジアゾール(84 g)が

得られた。bp 105~111°C/15 mmHg。

I.R. (酸膜): 1450, 1220,

1070 cm<sup>-1</sup>

N.M.R. (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 8.90(2H, d, J=6Hz), 5.15

-5.47(2H, m), 5.67-6.84

(1H, m)

(2) 5-アリルチオ-5-クロロ-1,2,4-チアジアゾール(15.0 g)、チオ尿素(5.95 g)、テトラヒドロフラン(45 ml)及び水(15 ml)の混合物を8.5時間65°Cでおだやかに沸騰させた。反応混合物を常法により後処理すると、粉末状の5-アリルチオ-1,2,4-チアジアゾール-5-チオール(8.5 g)が得られた。mp 107~108°C。

I.R. (ヌジロール): 1610, 1480,

1170, 1095,

900 cm<sup>-1</sup>

#### 製造例 17

(1) N-(2-アミノプロピル)アセトアミド

1280, 1250,

1150, 960 cm<sup>-1</sup>

(82.9 g)のジオキサン(415 ml)溶液を、97%水酸化ナトリウム(29.5 g)の水(350 ml)溶液中に加え、更に2硫化炭素(54.5 g)を0~5°Cで25分を要して滴下し、同温度で1時間攪拌した。これに沃化メチル(101.5 g)を0~5°Cで30分を要して滴下し、同温度で3時間攪拌を続けた。反応混合物を濃縮し、酢酸エチル(200 ml × 1, 100 ml × 2)で抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を留去すると油状物(164.2 g)が得られた。これをシリカゲル(900 g)のカラムクロマトグラフに展開し、ベンゼンと酢酸エチルの混合物(1:1)及び酢酸エチルで溶出すると、N-(2-アセトアミドプロピル)ジチオカルバミン酸メチルとN-(1-(アセトアミドメチル)エチル)ジチオカルバミン酸メチルの油状混合物(114.1 g)が得られた。

I.R. (酸膜): 3400-3200, 1780,

1670-1650,

1560-1500, 1310,

(2) N-(2-アセトアミドプロピル)ジチオカルバミン酸メチルとN-(1-(アセトアミドメチル)エチル)ジチオカルバミン酸メチルの混合物(100 g)をジオキサン(800 ml)に加え、これらとナトリウムアジド(41 g)の水(270 ml)溶液との混合物を4.5時間攪拌濃縮した。減圧下に反応混合物を約半量まで濃縮し、ジエチルエーテルで洗浄した後、濃硫酸で酸性にした。析出物を採取しジエチルエーテルで洗浄すると、1-(1-(アセトアミドメチル)エチル)-1H-テトラゾール-5-チオール(26.82 g)加淡黄色粉末として得られた。mp 176~178°C。

I.R. (ヌジロール): 3420, 2850,

1640, 1550,

1520, 1390,

1350, 1310,

1210, 1050,

990  
990 cm<sup>-1</sup>

N.M.R. (d<sub>6</sub>-DMSO-d) : 1.40(3H, d, J=7Hz), 1.75(3H, s), 3.51(2H, m), 4.91(1H, m), 8.00(1H, s; J=6Hz)

(3) 1-(1-(アセトアミドメチル)エチル)-1H-テトラゾール-5-チオール(25 g)と6規定塩酸(300 ml)の混合物を攪拌下に2時間還流し、次いで蒸発乾固した。残渣にジエチルエーテルを加えて粉末化すると、1-(1-(アミノメチル)エチル)-1H-テトラゾール-5-チオール塩酸塩(19 g)が得られた。mp 208~210°C。

I.R. (ヌジヨール) : 2800-2400, 1610, 1510, 1285, 1200, 1050 cm<sup>-1</sup>

N.M.R. (D<sub>2</sub>O-d) : 1.62(3H, d, J=7Hz), 6.70(2H, m), 5.23(1H, m)

1530, 1500, 1390, 1340, 1300, 1180, 1040 cm<sup>-1</sup>

N.M.R. (d<sub>6</sub>-DMSO-d) : 1.40(9H, s), 1.52(3H, d, J=7Hz), 3.41(2H, m), 4.95(1H, m), 7.05(1H, m)

## 実施例 1

7-(2-メトキシイミノ-2-(5-ホルムアミド-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド)-5-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-5-セフエム-4-カルボン酸(シソ異性体)の製造

N, N-ジメチルホルムアミド(6 ml)とオキシ塩化銅(918 mg)の混合物を室温で50分攪拌し、これに塩化メチレン(6 ml)と2-メトキシイミノ-2-(5-ホルムアミド-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸(シソ異性体: 1.1 g)を-15~-10°Cで加え、同

(4) 1-(1-(アミノメチル)エチル)-1H-テトラゾール-5-チオール塩酸塩(17 g)とトリエチルアミン(19.53 g)の50%水性ジオキサン(80 ml)溶液に、2-第3級ブトキシカルボニルオキシイミノ-2-フェニルアセトニトリル(21.4 g)のジオキサン(50 ml)溶液を氷浴冷却下に加えた。反応混合物を室温で1.5時間攪拌し、次いで $\frac{1}{5}$ 迄濃縮した。水溶液をジエチルエーテルで洗浄し、洗液を炭酸カリウム水溶液で再抽出した。2つの水溶液を合し、ジエチルエーテルで洗浄した後、酢酸エチルを加えた。この混合物を10%塩酸で酸性とし、有機層を分離した。これを硫酸マグネシウムで乾燥した後、蒸発乾固し、残渣にn-ヘキサンを加えて粉末化すると、1-(1-(N-第3級ブトキシカルボニルアミノ)メチル)エチル)-1H-テトラゾール-5-チオール(19.15 g)が得られた。mp 156~158°C。

I.R. (ヌジヨール) : 3270, 3070, 2850, 1660,

温度で50分攪拌した。7-アミノ-5-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-5-セフエム-4-カルボン酸(1.97 g)とトリメチルシリルアセトアミド(6 g)の混合物を塩化メチレン(60 ml)に加え加温すると発明を溶液になった。この溶液を-15°Cに冷却し、先に得た溶液中に加えた。反応混合物を0°Cで1時間攪拌し、炭酸水素ナトリウムの冷水溶液中に注いだ。水層を分離し、10%塩酸でpH 2に調整した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発乾固した。残渣にジエチルエーテルを加えて粉末化すると、粗製の炭酸化合物(2.75 g)が得られた。これを炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解し、希塩酸を加えて再沈殿させると炭酸化合物の純品(1.5 g)が得られた。mp 170~175°C(分解)。

I.R. (ヌジヨール) : 3300, 1780, 1680 cm<sup>-1</sup>

N.M.R. (d<sub>6</sub>-DMSO-d) : 8.90(2H, broad s), 8.95(3H, s), 4.00(3H,

s), 4.55(2H, broad s),  
5.17(1H, d, J=4Hz), 5.87  
(1H, 2d, J=4, 8Hz), 8.85  
(1H, s), 9.70(1H, d,  
J=8Hz)

## 実施例2

7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド)-5-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-5-セフエム-4-カルボン酸(シソ異性体)の製造

2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)酢酸(シソ異性体: 100 mg)とオキソ塩化銅(506 mg)の塩化メチレン(5 ml)中混合物を室温で30分攪拌した。この混合物に、氷浴冷却下N,N-ジメチルホルムアミド(0.2 ml)を加え、30分攪拌した。7-アミノ-5-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-5-セフエム-4-カルボン酸(500 mg)と

(2H, s), 9.57(1H, d,  
J=8.5Hz)

## 実施例3

7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド)セファロsporin酸(シソ異性体)の製造

2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)酢酸(シソ異性体: 1.21 g)とオキソ塩化銅(5.67 g)の塩化メチレン(50 ml)中混合物を室温で1時間攪拌し、これにN,N-ジメチルホルムアミド(2.4 ml)を添加した後、氷浴下更に30分攪拌した。7-アミノセファロsporin酸(2.94 g)とトリメチルシリルアセトアミド(10 g)の塩化メチレン(50 ml)中混合物を加えて混濁を溶解し、これを氷浴中で冷却し、上記で得た溶液に加えた後、0~5°Cで30分攪拌した。反応混合物を、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(60 ml)と水の混合物中に注いだ。水層(200

トリメチルシリルアセトアミド(0.9 g)の塩化メチレン(9 ml)中混合物を加えると混濁を溶解となつた。この混合物を氷浴中で冷却し、上記で得た溶液の中に加えた後、0°Cで30分攪拌した。反応混合物を、炭酸水素ナトリウムの冷水溶液に注ぎ、水層を分離し、10%塩酸でpH 1に調整した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発乾燥した。残液にジエチルエーテルを加えて粉末化すると、粗製の表題化合物(120 mg)が得られた。これを炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解し、蒸発液を加えて再比較させると、表題化合物の純品(60 mg)が得られた。mp 170~175°C(分解)。

I.R. (メジロール): 5500, 1770,  
1660, 1610,  
1520 cm<sup>-1</sup>

N.M.R. (d<sub>6</sub>-DMF, δ): 5.75(2H, broad s),  
5.97(6H, s), 4.55(2H, broad  
s), 5.15(1H, d, J=4Hz), 5.85  
(1H, 2d, J=4, 8.5Hz), 8.12

ml, pH 7~8)を分離し、これに酢酸エチルを加えた。この混合物に10%塩酸を加えてpH 1とし、塩化ナトリウムで飽和させた後濾過して不溶物を除去した。酢酸エチル層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥した後溶液を留去した。残液にジエチルエーテルを加えて粉末化し、粗製の表題化合物(2.4 g)を得た。本品を炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解し、活性炭(100 mg)で処理した後、10%塩酸でpH 2とした。析出物を採取し、水で洗浄した後乾燥すると、表題化合物(1.2 g)が得られた。mp 180~185°C(分解)。

I.R. (メジロール): 5550, 1780,  
1750, 1680,  
1620, 1530,  
cm<sup>-1</sup>

N.M.R. (d<sub>6</sub>-DMF, δ): 1.97(3H, s),  
5.50(2H, s), 5.87(5H, s),  
4.67(2H, ABq, J=14Hz),  
4.95(1H, d, J=4Hz), 5.77

(1H, 2d, J=4.8 Hz),  
8.06(2H, s), 9.50(1H, d,  
J=8.5 Hz)

## 実施例 4

7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド)-8-カルバモイルオキシメチル-8-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体)の製造

2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸(シソ異性体: 1.01g)とオキシ塩化銅(8.06g)の塩化メチレン(25 ml)中混合物を室温で2時間攪拌した後、0°Cに冷却した。これにN,N-ジメチルホルムアミド(2.0 ml)を加え、0°Cで45分攪拌を続けた。7-アミノ-8-カルバモイルオキシメチル-8-セフェム-4-カルボン酸(4.9g)とトリメチルシリルアセトアミド(1.1g)の塩化メチレン(100 ml)中混合物を加えて透明な溶液を得、-15°Cに冷

却してから上記で得た溶液に加え、0°Cで30分攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウムの冷水溶液に注いだ。水層を分離し、これに酢酸エチルを加えた。得られた混合物に10%塩酸を加えてpH 2とし、不溶物を除去した後、塩化ナトリウムで飽和した。酢酸エチル層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥した後溶液を留去した。残渣にジエチルエーテルを加えて粉末化し、粗製の表題化合物(1.2g)を得た。これを炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解し、10%塩酸を加えて再沈殿させた。これを採取し、水洗後乾燥すると、表題化合物(0.55g)が得られた。mp 185~190°C(分解)。

I.R. (ヌジモール): 3350, 1780,  
1720, 1680,  
1620, 1530  
cm<sup>-1</sup>

N.M.R. (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 5.52(2H, s),  
5.92(2H, s), {4.62, 4.88}(2H, ABq,  
J=12 Hz), 5.14(1H, d, J=4 Hz),

5.80(1H, 2d, J=4.8 Hz),  
6.58(2H, s), 8.10(2H, s),  
9.54(1H, d, J=8 Hz)

## 実施例 5

7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド)-2-メチル-8-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体)の製造

2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酢酸(シソ異性体: 1.21g)とオキシ塩化銅(5.67g)の塩化メチレン(30 ml)中混合物を、室温で2時間攪拌した後0°Cに冷却し、これにN,N-ジメチルホルムアミド(2.4 ml)を加えてから0°Cで更に45分攪拌した。7-アミノ-2-メチル-8-セフェム-4-カルボン酸(5.0g)とトリメチルシリルアセトアミド(1.0g)の塩化メチレン(50 ml)中混合物を加えて透明な溶液を得、-15°Cに冷却してから上記で得た溶液に加え、0°Cで更に30分攪拌した。反応混合

物を炭酸水素ナトリウムの冷水溶液の中に加え、水層を分離した後酢酸エチルを加えた。この混合物に10%塩酸を加えてpH 2とし、酢酸エチル層を集めて無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶液を留去した。残渣にジエチルエーテルを加えて粉末化すると、粗製の表題化合物(2.2g)が得られた。本品を炭酸水素ナトリウムの水溶液に溶解し、10%塩酸でpH 2とした。析出物を採取し、水で洗浄した後乾燥すると、表題化合物(1.6g)が得られた。mp 175~180°C(分解)。

I.R. (ヌジモール): 3350, 1775,  
1675, 1630,  
1530 cm<sup>-1</sup>

N.M.R. (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 1.45(3H, d,  
J=6 Hz), 3.6-3.9(1H, m),  
5.93(2H, s), 5.07(1H, d,  
J=4 Hz), 5.87(1H, 2d, J=4,  
8 Hz), 6.53(1H, d, J=5 Hz),  
8.08(2H, s), 9.55(1H, d,



J=8Hz)

## 実施例 6

7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド)-8-セフエム-4-カルボン酸-4-ニトロベンジル(シソ異性体)(I)及び7-(2-メトキシイミノ-2-(5-(N'-N-ジメチルアミノメチレン)アミノ)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド)-8-セフエム-4-カルボン酸-4-ニトロベンジル(シソ異性体)(II)の製造

2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)酢酸(シソ異性体:1.21g)とオキシ塩化銅(8.67g)の塩化メチレン(80ml)中混合物を室温で2時間攪拌し、0°Cに冷却した後、N,N-ジメチルホルムアミド(2.4ml)を加え、0°Cにおいて更に45分攪拌した。7-アミノ-8-セフエム-4-カルボン酸-4-ニトロベンジル(2.68g)とトリメチルシリルアセトアミド(8

g)の塩化メチレン(80ml)中混合物を室温で攪拌すると白色な溶液が得られた。この溶液を0°Cに冷却し、先に得た溶液に加え、0-5°Cで30分攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウムの冷水溶液中に注ぎ、塩化メチレン層を分離して硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶液を留去した。残渣にジエチルエーテルを加えて粉末化すると、粗製の表題化合物(I)及び(II)の混合物(8.7g)が得られた。これをシリカゲル充填のカラムクロマトグラフに展開し、酢酸エチルで溶出すると、はじめに表題化合物(I)が得られ(1.0g)、mp 150~155°C、後の方の分画からは表題化合物(II)が得られた(1.1g)。mp 115~120°C。表題化合物(I)は下記のIRスペクトル及びNMRスペクトルを示した。

I.R. (メジオール): 3300・1770・1720・

1670・1620・

1510 cm<sup>-1</sup>N.M.R. (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 8.68(2H, broad

d, J=8Hz), 8.98(8H, s).

5.17(1H, d, J=4Hz), 5.43

(2H, s), 5.92(1H, 2d,

J=4.9Hz), 6.67(1H, t,

J=8Hz), 7.70(2H, d, J=8Hz),

8.08(2H, s), 8.28(2H, d,

J=8Hz), 9.55(1H, d, J=9Hz)

表題化合物(II)は下記のIRスペクトル及びNMRスペクトルを示した。

I.R. (メジオール): 3300・1770・

1720・1670・

1610 cm<sup>-1</sup>N.M.R. (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 8.07(8H, s),

8.20(8H, s), 8.68(2H, broad

d, J=8Hz), 8.97(8H, s),

5.17(1H, d, J=4Hz), 5.43

(2H, s), 5.98(1H, 2d, J=4.8Hz),

6.67(1H, t, J=8Hz), 7.70(2H,

d, J=8Hz), 8.28(2H, d,

J=8Hz), 8.47(1H, s), 9.60

(1H, d, J=8Hz)

## 実施例 7

2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)酢酸(シソ異性体:1.5g)とオキシ塩化銅(8.67g)の塩化メチレン(80ml)中混合物を室温で2時間攪拌し、次いで-12~-15°Cに冷却した。これにジメチルホルムアミド(2.4ml)を加え、-8~-10°Cで45分攪拌した。一方7-アミノ-8-(1,5,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-8-セフエム-4-カルボン酸(2.9g)とトリメチルシリルアセトアミド(8g)の塩化メチレン(40ml)溶液中混合物を加量して溶液とした。この溶液を-25°Cに冷却し、上記の活性混合物中に加えた。反応混合物を-8~-10°Cで30分攪拌し、炭酸水素ナトリウムの冷水溶液中に注いだ。これを室温で30分攪拌し、水層を分離した。水層に10%塩酸を加えてpH 1とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥した後蒸発乾出し、残渣にジエチルエーテルを加えて粉末化すると、粗

9.57(1H, s)

例の7-(2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド)-8-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-8-セフエム-4-カルボン酸(シソ異性体:2.6g)が得られた。これを炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解し、10%塩酸を加えて再沈殿させると、目的物質の純品(1.92g)が得られた。mp 150~155°C(分解)。

I.R. (KBr): 3350, 3230, 1775, 1680, 1620, 1580  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 1.27(3H, s,

$J=7\text{Hz}$ ), 3.72(2H, broad s),

4.22(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.52および4.55(2H, ABq,  $J=13\text{Hz}$ ),

5.17(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5.85(1H,

dd,  $J=5$ および8Hz), 8.15(2H,

broad s), 9.56(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

にジエチルエーテルを加えて粉末化すると、粗製品の7-(2-イソプロポキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド)-8-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-8-セフエム-4-カルボン酸(シソ異性体:2.25g)が得られた。本品をアセトンと酢酸エーテルの混液に溶解し、アセトンを蒸去した。析出物を採取すると上記物質(1.55g)が得られ、これを炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解した後、10%塩酸を加えて再沈殿させると目的物質の純品(1.23g)が得られた。mp 145~150°C(分解)。

I.R. (KBr): 3370, 3230, 1780, 1680, 1625, 1580  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 1.25(3H, d,  $J=6\text{Hz}$ ),

3.68(2H, broad s), 4.2-4.6

(1H, m), 4.28および4.55(2H,

ABq,  $J=13\text{Hz}$ ), 5.13(1H, d,

## 実施例8

2-イソプロポキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)酢酸(シソ異性体:1.38g)とオキシ塩化銅(3.67g)の塩化メチレン(80ml)中混合物を室温で15時間攪拌し、更に-12~-15°Cまで冷却した。これにジメチルホルムアミド(2.4ml)を加え、-8~-10°Cで45分攪拌した。他方7-アミノ-8-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-8-セフエム-4-カルボン酸(2.9g)とトリメチルシリルアセトアミド(8g)の塩化メチレン(40ml)中混合物を加温して溶解とした。これを-25°Cに冷却し、先に得た活性混合物に加えた。反応混合物を-10°Cで50分攪拌し、炭酸水素ナトリウム水溶液に注いだ。混合物を室温で50分攪拌し、水層を分離した。水層に10%塩酸を加えてpH 1とし、酢酸エーテルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発乾固した。残渣

$J=5\text{Hz}$ ), 5.80(1H, dd,  $J=5$

および8Hz), 8.12(2H, broad

s), 9.50(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ),

9.55(1H, s)

## 実施例9

5塩化銅(250mg)と塩化メチレン(5ml)の混合物を室温で10分攪拌した。これに、-15°Cで2-イソプロポキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)酢酸(シソ異性体:230mg)を加え、-10~-15°Cで45分攪拌した。7-アミノセファロスポラン酸(550mg)とトリメチルシリルアセトアミド(1g)の塩化メチレン(5ml)溶液を-15°Cでこれに加え、-10°Cで50分攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液(8ml)及び水(10ml)を加え、塩化メチレンを蒸去した。水層に酢酸エーテルを加え、更に10%塩酸を加えてpH 2とした後、酢酸エーテルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥した後蒸発した。残渣にジエチルエーテルを加

えて粉末化し、これを取り除くと、7-(2-イソプロピルキネイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド)セファロsporin酸(シラ異性体: 450 mg)が得られた。mp 150~155°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3300・1780・1725・  
1660・1520  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 1.50(6H, d,  $J=6\text{Hz}$ ),

2.08(3H, s) 3.62(2H, broad

s), 4.35-4.67(1H, m), 4.77

および5.03(2H, ABq,  $J=13\text{Hz}$ ),

5.22(1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 5.87

(1H, dd,  $J=4$ および8Hz),

8.17(2H, s), 9.55(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 実施例 10

5塩化銅(2.5 g)の塩化メチレン(60 ml)冷溶液中に、2-エトキネイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)酢酸(シラ異性体: 2.16 g)を-15°Cで加え、同温度で50分攪拌した。他方7-アミノ-5-

セフェム-4-カルボン酸-4-ニトロベンジル(4.0 g)とトリメチルシリルアセトアミド(12 g)と塩化メチレン(60 ml)中混合物を加えて澄明な溶液とし、これを先に得た活性混合物中に加え、0~5°Cで30分攪拌した。反応混合物を炭素水素ナトリウム(7.0 g)の冷水溶液(150 ml)中に注ぎ、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、蒸発乾固した。残渣にジエチルエーテルを加えて粉末化し、これを取り除くと、7-(2-エトキネイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド)-5-セフェム-4-カルボン酸-4-ニトロベンジル(シラ異性体: 5.5 g)が得られた。mp 120~125°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3300・1770・

1720・1670・

1620・1605・

1520  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 1.23(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ),

3.50-3.70(2H, m), 4.33(2H,

q,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.10(1H, d,

$J=4\text{Hz}$ ), 5.37(2H, s), 5.88

(1H, dd,  $J=4$ および8Hz),

6.60(1H, t,  $J=4\text{Hz}$ ), 7.63

(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.07(2H,

s), 8.17(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ),

9.50(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

4.25-4.55(2H, ABq,  $J=14\text{Hz}$ ),

5.16(1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 5.83

(1H, 2d,  $J=4$ ・8Hz), 8.13

(2H, s), 9.58(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

(2) 7-(2-エトキネイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド)-5-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルチオメチル)-5-セフェム-4-カルボン酸(シラ異性体)、mp 172~177°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3350・1775・

1680・1625・

1530  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 3.80(2H, s), 4.00

(3H, s), 4.38・4.67(2H, ABq,

$J=14\text{Hz}$ ), 5.22(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ),

5.90(1H, 2d,  $J=5$ ・8Hz), 8.20

(2H, s), 9.63(1H, s), 9.67

(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

(3) 7-(2-エトキネイミノ-2-(5-ア

#### 実施例 11

実施例 1~10と同様の方法により下記の化合物を製造した。

(1) 7-(2-エトキネイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド)-5-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルチオメチル)-5-セフェム-4-カルボン酸(シラ異性体)、mp 175~180°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3350・1780・1680・

1625・1530  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 2.72(3H, s),

3.70(2H, s), 4.00(3H, s),

ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)  
アセトアミド]-8-(1-アチル-1H-テトラ  
ゾール-5-イルチオメチル)-8-セフエム-  
4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 170~  
172°C(分解)。

I.R. (ヌジロール): 3350・1780・  
1680・1625・  
1530 cm<sup>-1</sup>

N.M.R. (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 3.67(2H, s)。

3.93(3H, s)・(4.25(2H, ABq,

J=15Hz)・4.9-5.5(5H, m)。

5.6-6.3(2H, m)・8.10(2H, s)。

9.53(1H, d, J=8Hz)

(4) 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)  
アセトアミド]-8-セフエム-4-カルボン酸  
(シソ異性体)、mp 190~195°C(分解)。

I.R. (ヌジロール): 3350・1775・  
1680・1630・  
1530 cm<sup>-1</sup>

アセトアミド]-8-[5-(N-第3級ブトキ  
シカルボニルアミノ)メチル-1,3,4-チア  
ジアゾール-2-イル)チオメチル-8-セフエ  
ム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 150  
~155°C(分解)。

I.R. (ヌジロール): 3350・3250・  
1780・1670  
cm<sup>-1</sup>

N.M.R. (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 1.40(9H, s)。

3.70(2H, broad s)・3.93

(3H, s)・4.30および4.53

(2H, ABq, J=13Hz)・4.53

(2H, d, J=5Hz)・5.17(1H,

d, J=4Hz)・5.83(1H, dd,

J=4および8Hz)・8.13(2H, s)。

9.57(1H, d, J=8Hz)

(7) 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)  
アセトアミド]-8-(5-アチルチオ-1,3,  
4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-8

(5) 7-[2-プロポキシイミノ-2-(5-  
アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)  
アセトアミド]-8-(1,3,4-チアジアゾ  
ール-2-イルチオメチル)-8-セフエム-4-  
カルボン酸(異性体)、mp 130~133°C(分  
解)。

I.R. (ヌジロール): 3380・3230・  
1780・1680・  
1625・1530  
cm<sup>-1</sup>

N.M.R. (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 0.92(3H, t, J=6Hz)。

1.3-2.1(2H, m)・3.12(2H, t,

J=6Hz)・3.72(2H, broad s)。

4.33および4.58(2H, ABq,

J=13Hz)・5.17(1H, d, J=5Hz)。

5.82(1H, dd, J=5および8Hz)。

8.12(2H, broad s)・9.53(1H,

d, J=8Hz)・9.57(1H, s)

(8) 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)

-セフエム-4-カルボン酸(シソ異性体)、  
mp 160~165°C(分解)

I.R. (ヌジロール): 3350・3250・  
1780・1680・  
1620 cm<sup>-1</sup>

N.M.R. (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 3.70(2H, broad s)。

3.9-4.0(2H, m)・3.93(3H,

s)・4.27および4.50(2H,

ABq, J=14Hz)・5.15(1H, d,

J=4Hz)・5.1-5.5(2H, m)。

5.6-6.2(1H, m)・5.83(1H,

dd, J=4および8Hz)・8.13(2H,

s)・9.57(1H, d, J=8Hz)

(8) 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)  
アセトアミド]-8-アセチルチオメチル-8-  
セフエム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp  
178~182°C(分解)。

I.R. (ヌジロール): 3350・3250・  
1780・1680・

1620  $\text{cm}^{-1}$ N.M.R. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 2.85(3H, s),

5.27および5.57(2H, ABq,

 $J=18\text{Hz}$ ), 5.85(3H, s),

5.75および5.97(2H, ABq,

 $J=18\text{Hz}$ ), 5.04(1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ),5.72(1H, dd,  $J=4$ および $8\text{Hz}$ ),

8.07(2H, s), 9.47(1H, d,

 $J=8\text{Hz}$ )

(9) 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド)-5-ビラジニルチオメチル-8-セフエム-4-カルボン酸(シソ異性体), mp 170~175°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3350・3250・

1780・1680・

1620・1530

 $\text{cm}^{-1}$ 

00 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)

プトキシカルボニルアミノ)エチル)-1H-アトラゾール-5-イル)チオメチル-8-セフエム-4-カルボン酸(シソ異性体), mp 200~205°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3300・1780・

1700・1680・

1620・1520

 $\text{cm}^{-1}$ 

03 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド)-5-(1-プロピル-1H-アトラゾール-5-イル)チオメチル-8-セフエム-4-カルボン酸(シソ異性体), mp 155~160°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3350・3250・

1780・1680・

1630・1530

 $\text{cm}^{-1}$ 

04 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)

アセトアミド)-5-(2-チアゾリン-2-イル)チオメチル-8-セフエム-4-カルボン酸(シソ異性体), mp 175~180°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3350・3250・

1780・1680・

1620・1530

 $\text{cm}^{-1}$ 

00 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド)-5-(アトラゾ(1,5-b)ピリダジン-6-イル)チオメチル-8-セフエム-4-カルボン酸(シソ異性体), mp 175~180°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3400・3250・

1885・1725・

1670・1640・

1540  $\text{cm}^{-1}$ 

03 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド)-5-[1-(2-(N-第8級

アセトアミド)-3-(1-(3-メトキシプロピル)-1H-アトラゾール-5-イル)チオメチル-8-セフエム-4-カルボン酸(シソ異性体), mp 165~167°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3350・3250・

1780・1680・

1620・1530

 $\text{cm}^{-1}$ 

03 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド)-5-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)チオメチル-8-セフエム-4-カルボン酸(シソ異性体), mp 178~182°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3350・3250・

1780・1680・

1630・1530

 $\text{cm}^{-1}$ 

04 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)

アセトアミド)-5-(5-メトキシメチル-1, 8, 4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 170~174°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3350・3250・  
1780・1680・  
1630・1530  
cm<sup>-1</sup>

(7) 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド)-5-(5-メチルチオメチル-1, 8, 4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 175~175°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3350・3250・  
1780・1680・  
1630・1530  
cm<sup>-1</sup>

(8) 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)

アセトアミド)-5-(4-プロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 182~184°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3350・3250・  
1780・1680・  
1620・1530  
cm<sup>-1</sup>

(9) 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド)-5-(1-メチルチオメチル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 175~178°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3350・3250・  
1780・1680・  
1620・1530  
cm<sup>-1</sup>

(10) 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)

アセトアミド)-5-(1-イソプロピル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 180~182°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3350・3250・  
1780・1680・  
1630・1530  
cm<sup>-1</sup>

(11) 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド)-5-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 170~175°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3350・3250・  
1780・1680・  
1625・1530  
cm<sup>-1</sup>

(12) 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)

アセトアミド)-5-(5-(2-ヒドロキシエチル)-1, 8, 4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 175~180°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3350・3250・  
1780・1680・  
1630・1530  
cm<sup>-1</sup>

(13) 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド)-5-(5-プロピル-1, 8, 4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 177~180°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3350・3250・  
1780・1680・  
1630・1530  
cm<sup>-1</sup>

(14) 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)

アセトアミド)-δ-(5-ヒドロキシメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-δ-セフエム-4-カルボン酸(シラ異性体)、mp 165~170°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3350・3250・  
1780・1680・  
1620・1530  
cm<sup>-1</sup>

例 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド)-δ-(5-メチルペンタミドメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-δ-セフエム-4-カルボン酸(シラ異性体)、mp 170~175°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3350・3250・  
1780・1680・  
1620・1530  
cm<sup>-1</sup>

例 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)

アセトアミド)-δ-(5-アリルチオ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)チオメチル-δ-セフエム-4-カルボン酸(シラ異性体)、mp 170~175°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3350・3250・  
1780・1680・  
1620・1530  
cm<sup>-1</sup>

例 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド)-δ-(5-メチルメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-δ-セフエム-4-カルボン酸(シラ異性体)、mp 175~180°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3350・3250・  
1780・1680・  
1620・1530  
cm<sup>-1</sup>

例 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)

アセトアミド)-δ-(1-スルホナトメチル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-δ-セフエム-4-カルボン酸のナトリウム塩(シラ異性体)、mp 205~210°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3350・3250・  
1780・1680・  
1530 cm<sup>-1</sup>

例 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド)-δ-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)チオメチル-δ-セフエム-4-カルボン酸(シラ異性体)、mp 180~185°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3350・3250・  
1780・1680・  
1620・1530  
cm<sup>-1</sup>

例 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド)-δ-(1-(2-(N,N-ジ

メチルアミノ)エチル)-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-δ-セフエム-4-カルボン酸(シラ異性体)、mp 185~190°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3350・3250・  
1780・1680・  
1620・1530  
cm<sup>-1</sup>

例 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド)-δ-(4-(5-メトキシプロピル)-4H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)チオメチル-δ-セフエム-4-カルボン酸(シラ異性体)、mp 175~180°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3350・3250・  
1780・1680・  
1620・1530  
cm<sup>-1</sup>

例 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)

アセトアミド)-8-(5-(2-アミノエチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-8-セフエム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 205~210°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3200・1770・  
1670・1620・  
1530 cm<sup>-1</sup>

例 7-(2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-8-イル)アセトアミド)-8-(5-アミノメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-8-セフエム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 210~215°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3350・3200・  
1770・1680・  
1620 cm<sup>-1</sup>

例 7-(2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-8-イル)アセトアミド)-8-(1-(2-アミノエチル)-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-

J=12Hz)・5.10(1H・d・J=4.5Hz)・  
5.80(1H・dd・J=4.5および8.0Hz)・  
8.1(2H・broad s)・9.55(1H・  
d・J=8Hz)

例 7-(2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-8-イル)アセトアミド)-8-(1-(8-(N-第3級ブトキシカルボニルアミノ)プロピル)-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-8-セフエム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 183~188°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3370・3240・  
1780・1690・  
1650・1530・  
1680・1260・  
1170・1040  
cm<sup>-1</sup>

例 7-(2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-8-イル)アセトアミド)-8-(1-(2-(N-第3級ブ

8-セフエム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 200~205°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3350・3200・  
1775・1670・  
1620・1530  
cm<sup>-1</sup>

例 7-(2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-8-イル)アセトアミド)セフアロソラン酸(シソ異性体)、mp 140~156°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3370・3250・  
1780・1730・  
1680・1620・  
1530・1380・  
1240・1040  
cm<sup>-1</sup>

N.M.R. (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 1.23(3H・t・

J=7Hz)・2.00(3H・s)・3.7

(2H・m)・4.17(2H・q・J=7Hz)・

4.68および5.00(2H・ABq・

トキシカルボニルアミノ)エチル)-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-8-セフエム-4-カルボン酸(シソ異性体)。

I.R. (メジロール): 3360・3240・  
1780・1690・  
1650・1530・  
1375・1250・  
1170・1040  
cm<sup>-1</sup>

例 7-(2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-8-イル)アセトアミド)-8-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-8-セフエム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 156~159°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3360・3250・  
1780・1680・  
1625・1380・  
1080・1040  
cm<sup>-1</sup>



例 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-8-(1-(2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル)-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-8-セフエム-4-カルボン酸(シラ異性体)、mp 177~180°C(分解)。

I.R. (メジヨール): 3380・3250・  
1775・1670・  
1620・1585・  
1380・1040  
cm<sup>-1</sup>

例 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-8-(1-アリル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-8-セフエム-4-カルボン酸(シラ異性体)、mp 160~165°C(分解)。

I.R. (メジヨール): 3380・3250・  
1780・1680・

I.R. (メジヨール): 3350・3250・  
1775・1680・  
1620・1585・  
1380・1040  
cm<sup>-1</sup>

例 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-8-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-8-セフエム-4-カルボン酸(シラ異性体)、mp 170~175°C(分解)。

I.R. (メジヨール): 3350・3240・  
1780・1675・  
1625・1580・  
1380・1040・  
720 cm<sup>-1</sup>

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-8-(4-アリル-4H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)チオメチル-

1680・1580・  
1380・1040  
cm<sup>-1</sup>

例 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-8-(テトラゾロ(1,5-b)ピリダジン-6-イル)チオメチル-8-セフエム-4-カルボン酸(シラ異性体)、mp 180~185°C(分解)。

I.R. (メジヨール): 3350・3240・  
1780・1680・  
1620・1580・  
1380・1040  
cm<sup>-1</sup>

例 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-8-(5-アミノメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-8-セフエム-4-カルボン酸(シラ異性体)、mp 198~205°C(分解)。

8-セフエム-4-カルボン酸(シラ異性体)、mp 185~190°C(分解)。

I.R. (メジヨール): 3350・3250・  
1780・1680・  
1625・1580  
cm<sup>-1</sup>

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-8-(5-メトキシカルボニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)チオメチル-8-セフエム-4-カルボン酸(シラ異性体)、mp 180~185°C(分解)。

I.R. (メジヨール): 3350・3250・  
1780・1740・  
1680・1620・  
1580 cm<sup>-1</sup>

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-8-(8-カルボキシル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)チオメチル-8

-セフエム-4-カルボン酸(シラ異性体)、  
mp 175~180°C(分解)。

I.R. (ヌジヨール): 3350・3250・  
1780・1730・  
1680・1620・  
1530 cm<sup>-1</sup>。

例 7-(2-エトキシエチル-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)  
アセトアミド)-3-(1-(8-アミノプロピ  
ル)-1H-アトラゾール-5-イル)チオメチ  
ル-5-セフエム-4-カルボン酸(シラ異性体)、  
mp 182~185°C(分解)。

I.R. (ヌジヨール): 3350・3200・  
1770・1670・  
1620・1530・  
1380・1040  
cm<sup>-1</sup>。

例 7-(2-エトキシエチル-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)  
アセトアミド)-3-(1-(2-アミノエチル)

5.42(2H, s), 5.95(1H, dd,  
J=4および8Hz), 6.67(1H, t,  
J=4Hz), 7.86(2H, d, J=8Hz),  
8.13(2H, s), 8.25(2H, d,  
J=8Hz), 9.53(1H, d, J=8Hz)

例 7-(2-イソプロポキシエチル-2-(  
5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-  
イル)アセトアミド)-3-(5-(N-第3級  
ブトキシカルボニルアミノ)メチル-1,3,4-  
チアジアゾール-2-イル)チオメチル-5-  
セフエム-4-カルボン酸(シラ異性体)、mp  
140~145°C(分解)。

I.R. (ヌジヨール): 3300・1780・  
1670・1620・  
1530 cm<sup>-1</sup>。

N.M.R. (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 1.18(6H, d, J=6Hz),  
1.52(9H, s), 5.62(2H, broad s),  
4.17-4.75(5H, m), 5.17(1H, d,  
J=4Hz), 5.84(1H, dd, J=4および  
8Hz), 8.18(2H, s), 9.63(1H, d,  
J=8Hz)

-1H-アトラゾール-5-イル)チオメチル-  
5-セフエム-4-カルボン酸(シラ異性体)、  
mp 195~210°C(分解)。

I.R. (ヌジヨール): 3340・3210・  
1770・1675・  
1620・1530・  
1380・1040  
cm<sup>-1</sup>。

例 7-(2-イソプロポキシエチル-2-(  
5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-  
イル)アセトアミド)-3-セフエム-4-カル  
ボン酸-4-ニトロベンジル(シラ異性体)、mp  
145~150°C(分解)。

I.R. (ヌジヨール): 3300・1775・  
1720・1670・  
1620・1600・  
1520 cm<sup>-1</sup>。

N.M.R. (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 1.27(6H, d, J=7Hz),  
5.55-5.77(2H, m), 4.17-4.67  
(1H, m), 5.17(1H, d, J=4Hz),

例 7-(2-イソプロポキシエチル-2-(  
5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-  
イル)アセトアミド)-3-(1-カルボキシメ  
チル-1H-アトラゾール-5-イル)チオメチ  
ル-5-セフエム-4-カルボン酸(シラ異性体)、  
mp 175~180°C(分解)。

I.R. (ヌジヨール): 3300・3200・  
1770・1720・  
1680・1620・  
1520 cm<sup>-1</sup>。

例 7-(2-メトキシエチル-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)  
アセトアミド)-3-(5-カルボキシメチルチ  
オ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チ  
オメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(シラ  
異性体)、mp 150~155°C(分解)。

I.R. (ヌジヨール): 3350・3250・  
1780・1720・  
1680・1620・  
1530 cm<sup>-1</sup>。

63 7-[2-イソプロポキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-8-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-8-セフエム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 17.0~17.5°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3350・3250・  
1780・1680・  
1620・1550  
cm<sup>-1</sup>

64 7-[2-イソプロポキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-8-(1-(2-(N-第5級ブトキシカルボニルアミノ)エチル)-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-8-セフエム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 14.2~14.7°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3350・3250・  
1780・1690・  
1650・1550 cm<sup>-1</sup>

イミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-8-(5-トリフルオロメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-8-セフエム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 15.0~15.5°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3300・3200・  
1770・1670・  
1620・1520  
cm<sup>-1</sup>

65 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-8-(2-カルボキシメチル-8-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,2,4-トリメゾロ(4,3-b)ピリダジン-6-イル)チオメチル-8-セフエム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 20.5~21.0°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3300・1765・  
1710・1680・  
1620・1550・  
1520 cm<sup>-1</sup>

66 7-[2-イソプロポキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-8-(テトラゾロ(1,5-b)ピリダジン-6-イル)チオメチル-8-セフエム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 16.5~17.0°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3300・3200・  
1775・1710・  
1670・1625・  
1525 cm<sup>-1</sup>

67 7-[2-イソプロポキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-8-(1-アリル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-8-セフエム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 13.5~14.0°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3350・3230・  
1780・1680・  
1625・1550 cm<sup>-1</sup>

68 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア

69 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-8-(5-メチルアミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-8-セフエム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 17.5~18.0°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3450・3370・  
3250・1775・  
1710・1680・  
1630・1560  
cm<sup>-1</sup>

70 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-8-(5-アミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-8-セフエム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 16.5~17.0°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3350・3210・  
1770・1670・  
1620・1520 cm<sup>-1</sup>

特開 昭55-11600 (44)

83 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-8-[1-(3-(N-第3級ブトキシカルボニルアミノ)プロピル)-1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル-8-セフェム-4-カルボン酸(シラ異性体)、mp 175~180°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3370・3250・  
1785・1690・  
1680・1580  
cm<sup>-1</sup>

84 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-8-[1-(3-(アセトアミド)プロピル)-1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル-8-セフェム-4-カルボン酸(シラ異性体)、mp 150~155°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3350・3280・  
1780・1660・  
1620・1580 cm<sup>-1</sup>

85 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-8-[1-(1-(アセトアミドメチル)エチル)-1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル-8-セフェム-4-カルボン酸(シラ異性体)、mp 160~165°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3350・3250・  
1780・1660・  
1620・1580  
cm<sup>-1</sup>

86 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-8-[1-(1-(N-第3級ブトキシカルボニルアミノ)メチル)エチル)-1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル-8-セフェム-4-カルボン酸(シラ異性体)、mp 180~185°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3370・3280・  
1780・1690・  
1680・1580 cm<sup>-1</sup>

87 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-8-[1-(3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル)-1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル-8-セフェム-4-カルボン酸(シラ異性体)、mp 165~170°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3350・3200・  
1770・1670・  
1610・1580  
cm<sup>-1</sup>

88 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-8-[1-(2-カルボキシエチル)-1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル-8-セフェム-4-カルボン酸(シラ異性体)、mp 150~155°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3300・3150・  
1770・1720・  
1670・1620・

1520 cm<sup>-1</sup>

N.M.R. (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 2.95(2H, s, J=9Hz), 3.70(2H, broad s), 3.92(3H, s), 4.27および4.45(2H, ABq, J=14Hz), 4.45(2H, s, J=9Hz), 5.17(1H, d, J=4Hz), 5.85(1H, dd, J=4および8Hz), 8.18(2H, s), 9.67(1H, d, J=8Hz)

89 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド]-8-[1-(1-カルボキシメチル)-1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル-8-セフェム-4-カルボン酸(シラ異性体)、mp 128~125°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3300・3200・  
1750・1720・  
1680・1620・  
1520 cm<sup>-1</sup>

90 7-[2-イソプロポキシイミノ-2-(

5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド)-3-(5-アミノメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-8-セフェム-4-カルボン酸(シラ異性体)、mp 210~215°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3350・3200・  
1750・1670・  
1620・1530  
cm<sup>-1</sup>

例 7-[2-イソプロポキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド)-3-(1-(2-アミノエチル)-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-8-セフェム-4-カルボン酸(シラ異性体)、mp 195~200°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3350・3250・  
1775・1680・  
1620・1530  
cm<sup>-1</sup>

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア

ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド)-3-(1-(5-アミノプロピル)-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-8-セフェム-4-カルボン酸(シラ異性体)、mp 185~190°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3300・3200・  
1770・1670・  
1610・1530  
cm<sup>-1</sup>

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド)-3-(1-(1-(アミノメチル)エチル)-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-8-セフェム-4-カルボン酸(シラ異性体)、mp 190~195°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3350・3230・  
1770・1670・  
1620・1530  
cm<sup>-1</sup>

例 7-[2-イソプロポキシイミノ-2-(

5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド)-3-セフェム-4-カルボン酸(シラ異性体)、mp 208~213°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3400・3350・  
3250・1770・  
1660・1630・  
1610・1520  
cm<sup>-1</sup>

例 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド)-3-セフェム-4-カルボン酸(シラ異性体)、mp 190~195°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3400・3300・  
3200・1770・  
1670・1630・  
1520 cm<sup>-1</sup>

#### 実施例 12

5 塩化(3.12g)の冷塩化メチレン(37 ml)溶液に、2-メトキシイミノ-2-(5-

アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)酸(シラ異性体: 1.01g)を-15°Cで加え、この混合物を、-10~-13°Cで25分、更に0~-3°Cで30分夫々攪拌した。他方7-アミノ-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-8-セフェム-4-カルボン酸(1.82g)とトリメチルシリルアセトアミド(5g)の塩化メチレン(25 ml)中混合物を加えて混濁した溶液とし、次いで-10°Cに冷却した。この溶液を、先に得た活性混合物に加え、-5~0°Cで5分攪拌した。反応混合物を濾過し、伊液に炭酸水素ナトリウム水溶液(80 ml)を加え、室温で攪拌した後塩化メチレンを留去した。水層に10%塩酸を加えて pH 1とし、ダイキイオンH P-20樹脂(商標: 三菱化成工業株式会社製: 200 ml)のカラムクロマトグラフィーに展開し、水、20%水性メタノール(500 ml)及び40%水性メタノール(500 ml)で順次溶出し、溶出液を凍結乾燥すると、7-[2-メトキシイミノ-2-(5-オスホ

7-〔2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド〕-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体: 4.40 mg)が得られた。mp 140~145°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3180, 1765, 1670, 1515  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 8.72(2H, broad s), 5.93(3H, s), 4.52および4.57(2H, ABq,  $J=18\text{Hz}$ ), 5.17(1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 5.85(1H, dd,  $J=5$ および $8\text{Hz}$ ), 9.58(1H, s), 9.65(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 実施例 13

7-〔2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド〕-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体)の製造  
テトラヒドロフラン(20 ml)、メタノー

ル(10 ml)、酢酸(0.25 ml)及び水(2.5 ml)の混合物中に、7-〔2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド〕-3-セフェム-4-カルボン酸-4-ニトロベンジル(シソ異性体: 0.87 g)を加え、更に5%パラジウム-炭素(0.87 g)を加えた。この混合物を水素ガス気流中、常圧常圧下に6時間振とうした。反応混合物を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解し、酢酸エチルで洗浄した。水層を10%塩酸でpH 2とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発乾固した。残渣をジエチルエーテルで粉末化すると、標題の化合物(550 mg)が得られた。mp 190~195°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3350, 1775, 1680, 1630, 1530  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 8.60(2H, broad s), 8.93(3H, s), 5.10(1H,

d,  $J=4\text{Hz}$ ), 5.85(1H, 2d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 6.50(1H, t,  $J=4\text{Hz}$ ), 8.10(2H, s), 9.57(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 実施例 14

7-〔2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド〕-3-セフェム-4-カルボン酸-4-ニトロベンジル(シソ異性体: 5.0 g)と10%パラジウム-炭素の70%水性テトラヒドロフラン(75 ml)中混液を、水素雰囲気中で室温下に5時間振拌した。触媒を除去し濾液を $\frac{1}{5}$ 迄濃縮した。残渣を酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液中に移転させ、水層を10%塩酸でpH 5にした後、再び酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に10 ml迄濃縮した。沈殿物を集め、酢酸エチルで洗浄した後乾燥すると、7-〔2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド〕-3-セフェム-

4-カルボン酸(シソ異性体: 1.33 g)が得られた。mp 190~195°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3400, 3300, 3200, 1770, 1670, 1630, 1520  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 1.23(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.58(2H, broad s), 4.17(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.07(1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 5.83(1H, dd,  $J=4$ および $8\text{Hz}$ ), 6.45(1H, t,  $J=4\text{Hz}$ ), 8.05(2H, s), 9.50(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 実施例 15

実施例 13 及び 14 と同様の方法により下記の化合物を得た。

(1) 7-〔2-メトキシイミノ-2-(5-ホルムアミド-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド〕-3-〔1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル〕-3-セ

フェム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp  
170~175°C(分解)。

I.R. (メジロール): 8500・1780・  
1680  $\text{cm}^{-1}$

(2) 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)  
アセトアミド)-8-(1-メチル-1H-テト  
ラゾール-5-イルチオメチル)-8-セフェム  
-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 170~  
175°C(分解)。

I.R. (メジロール): 8500・1770・  
1660・1610・  
1520  $\text{cm}^{-1}$

(3) 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)  
アセトアミド)-8-(1-メチル-1H-テト  
ラゾール-5-イルチオメチル)-8-セフェム  
-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp  
180~185°C(分解)。

I.R. (メジロール): 8550・1780・  
1750・1680・  
1620・1558  $\text{cm}^{-1}$

-チアジアゾール-2-イルチオメチル)-8-  
セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp  
175~180°C(分解)。

I.R. (メジロール): 8550・1780・  
1680・1625・  
1550  $\text{cm}^{-1}$

(7) 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)  
アセトアミド)-8-(1,3,4-チアジアゾ  
ール-2-イルチオメチル)-8-セフェム-4  
-カルボン酸(シソ異性体)、mp 172~177  
°C(分解)。

I.R. (メジロール): 8550・1775・  
1680・1625・  
1550  $\text{cm}^{-1}$

(8) 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)  
アセトアミド)-8-(1-アザル-1H-テト  
ラゾール-5-イルチオメチル)-8-セフェム  
-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 170~

(4) 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)  
アセトアミド)-8-カルバモイルオキシメチル  
-8-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体)、  
mp 185~190°C(分解)。

I.R. (メジロール): 8550・1780・  
1720・1680・  
1620・1550  
 $\text{cm}^{-1}$

(5) 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)  
アセトアミド)-2-メチル-8-セフェム-4  
-カルボン酸(シソ異性体)、mp 175~  
180°C(分解)。

I.R. (メジロール): 8550・1775・  
1675・1650・  
1550  $\text{cm}^{-1}$

(6) 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)  
アセトアミド)-8-(5-メチル-1,3,4

172°C(分解)。

I.R. (メジロール): 8550・1780・  
1680・1625・  
1550  $\text{cm}^{-1}$

(9) 7-(2-イソプロポキシイミノ-2-(  
5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-  
イル)アセトアミド)-8-セフェム-4-カル  
ボン酸(シソ異性体)、mp 208~213°C(  
分解)。

I.R. (メジロール): 8400・8550・  
8250・1770・  
1660・1650・  
1610・1520  
 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 1.27(6H, d,

$J=6\text{Hz}$ ), 3.57(2H, d,  $J=4\text{Hz}$ ),

4.17-4.60(1H, m), 5.07(1H,

d,  $J=4\text{Hz}$ ), 5.85(1H, dd,

$J=4$ および $8\text{Hz}$ ), 6.45(1H, s,

$J=4\text{Hz}$ ), 8.07(2H, s), 9.45

(1H, d, J=8Hz).

00 7-(2-イソプロポキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド)-8-(5-(N-第5級ブトキシカルボニルアミノ)メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 140~145°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3300・1780・  
1670・1620・  
1550  $\text{cm}^{-1}$

01 7-(2-イソプロポキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド)-8-(1-カルボキシメチル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 175~180°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3300・3200・  
1770・1720・  
1680・1620・

04 7-(2-イソプロポキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド)-8-(1-(2-(N-第5級ブトキシカルボニルアミノ)エチル)-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 142~147°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3350・3250・  
1780・1690・  
1650・1550  
 $\text{cm}^{-1}$

05 7-(2-イソプロポキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド)-8-(テトラゾロ(1,5-b)ピリジン-6-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 165~170°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3300・3200・  
1775・1710・  
1670・1625・

02 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド)-8-(5-カルボキシメチルチオ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 150~155°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3350・3250・  
1780・1720・  
1680・1620・  
1550  $\text{cm}^{-1}$

03 7-(2-イソプロポキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド)-8-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 170~175°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3350・3250・  
1780・1680・  
1620・1550  $\text{cm}^{-1}$

1525  $\text{cm}^{-1}$ 

00 7-(2-イソプロポキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド)-8-(1-アリル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 155~140°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3350・3250・  
1780・1680・  
1625・1550  
 $\text{cm}^{-1}$

01 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)アセトアミド)-8-(5-トリフルオロメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-5-セフエム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 150~155°C(分解)。

I.R. (メジロール): 3300・3200・  
1770・1670・  
1620・1520  $\text{cm}^{-1}$



1680・1560

cm<sup>-1</sup>

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)  
アセトアミド]-8-(2-カルボキシメチル-  
3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,2,4-ト  
リアゾロ[4,5-b]ピリダジン-6-イル)  
チオメチル-8-セフェム-4-カルボン酸(シ  
ン異性体)、mp 205~210°C(分解)。

I.R. (メジロール) : 3300・1765・  
1710・1680・  
1620・1550・  
1520 cm<sup>-1</sup>

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)  
アセトアミド]-8-(5-メチルアミノ-1,  
3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル  
-8-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)、  
mp 175~180°C(分解)。

I.R. (メジロール) : 3450・3370・  
3250・1775・  
1710・1680・

1785・1690・  
1650・1550

cm<sup>-1</sup>

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)  
アセトアミド]-8-[1-(3-(アセトアミ  
ド)プロピル)-1H-テトラゾール-5-イル  
)チオメチル-8-セフェム-4-カルボン酸(シ  
ン異性体)、mp 150~155°C(分解)。

I.R. (メジロール) : 3350・3250・  
1780・1660・  
1620・1550

cm<sup>-1</sup>

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)  
アセトアミド]-8-[1-(1-(アセトアミ  
ドメチル)エチル)-1H-テトラゾール-5-  
イル)チオメチル-8-セフェム-4-カルボン  
酸(シン異性体)、mp 160~165°C(分  
解)。

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)  
アセトアミド]-8-(5-アミノ-1,3,4-  
チアジアゾール-2-イル)チオメチル-8-セ  
フェム-4-カルボン酸(シン異性体)、mp  
165~170°C(分解)。

I.R. (メジロール) : 3350・3210・  
1770・1670・  
1620・1520  
cm<sup>-1</sup>

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)  
アセトアミド]-8-[1-(3-(N-第8級ブ  
トキシカルボニルアミノ)プロピル)-1H-テ  
トラゾール-5-イル)チオメチル-8-セフェ  
ム-4-カルボン酸(シン異性体)、mp 175  
~180°C(分解)。

I.R. (メジロール) : 3370・3250・

I.R. (メジロール) : 3350・3250・  
1780・1660・  
1620・1550

cm<sup>-1</sup>

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)  
アセトアミド]-8-[1-(N-第8級ブトキ  
シカルボニルアミノメチル)エチル)-1H-テ  
トラゾール-5-イル)チオメチル-8-セフェ  
ム-4-カルボン酸(シン異性体)、mp 180  
~185°C(分解)。

I.R. (メジロール) : 3370・3250・  
1780・1690・  
1650・1550

cm<sup>-1</sup>

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)  
アセトアミド]-8-[1-(3-(N,N-ジメ  
チルアミノ)プロピル)-1H-テトラゾール-  
5-イル)チオメチル-8-セフェム-4-カル

ボン酸(シキ異性体)、mp 165~170°C  
(分解)。

I.R.(スジヨール): 3350, 3200, 1770, 1670, 1610, 1580  
cm<sup>-1</sup>

例 7-[2-メトキシミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)  
アセトアミド]-3-(1-(2-カルボキシエ  
チル)-1H-テトラゾール-5-イル)チオメ  
チル-3-セフェム-4-カルボン酸(シキ異性  
体)、mp 150~155°C(分解)。

I.R.(スジヨール): 3300, 3150, 1770, 1720, 1670, 1620, 1520 cm<sup>-1</sup>  
(メタ分析)

例 7-[2-メトキシミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-(1-カルボキシメチル-1H-  
テトラゾール-5-イル)チオメチル-3-セ  
フェム-4-カルボン酸(シキ異性体)、mp  
123~125°C(分解)。

I.R.(スジヨール): 3300, 3200, 1750, 1720, 1680, 1620, 1520 cm<sup>-1</sup>

例 7-[2-イソプロポキシミノ-2-(  
5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)  
アセトアミド]-3-(5-アミノメチル-1,  
3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-  
3-セフェム-4-カルボン酸(シキ異性体)、  
mp 210~215°C(分解)。

I.R.(スジヨール): 3350, 3200, 1750, 1670, 1620, 1530 cm<sup>-1</sup>

例 7-[2-イソプロポキシミノ-2-(  
5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)  
アセトアミド]-3-[1-(2-アミノエチ  
ル)-1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル  
-3-セフェム-4-カルボン酸(シキ異性体)、  
mp 195~200°C(分解)。

I.R.(スジヨール): 3350, 3250, 1775, 1680, 1620, 1530 cm<sup>-1</sup>

例 7-[2-メトキシミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-[1-(3-アミノプロピル)-  
1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル-  
3-セフェム-4-カルボン酸(シキ異性体)、  
mp 185~190°C(分解)。

I.R.(スジヨール): 3300, 3200, 1770, 1670, 1610, 1530 cm<sup>-1</sup>

例 7-[2-メトキシミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-[1-(1-(アミノメチル)  
エチル)-1H-テトラゾール-5-イル]チオ  
メチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シキ異  
性体)、mp 190~195°C(分解)。

I.R.(スジヨール): 3350, 3230, 1770,

1670, 1620, 1530 cm<sup>-1</sup>

例 7-[2-メトキシミノ-2-(5-ホ  
スホノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イ  
ル)アセトアミド]-3-(1,3,4-チアジアゾール  
-2-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カ  
ルボン酸(シキ異性体)、mp 140~145°C  
(分解)。

I.R.(スジヨール): 3180, 1765, 1670, 1515 cm<sup>-1</sup>

例 7-[2-エトキシミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-  
イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボ  
ン酸(シキ異性体)、mp 150~155°C(分  
解)。

I.R.(スジヨール): 3350, 3230, 1775, 1680, 1620, 1530 cm<sup>-1</sup>

例 7-[2-イソプロポキシミノ-2-(  
5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)  
アセトアミド]-3-(1,3,4-チアジアゾール

ル-2-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シキ異性体)、mp 145~150℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3370, 3230, 1780,

1680, 1625, 1530 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-イソプロポキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]セファロスポラン酸(シキ異性体)、mp 150~155℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3300, 1780, 1725,

1660, 1620 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-プロポキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シキ異性体)、mp 130~133℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3380, 3230, 1780,

1680, 1625, 1530 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-メトキシミノ-2-(5-ア

~182℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3350, 3250, 1780,

1680, 1620 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-メトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-ピラジニルチオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シキ異性体)、mp 170~174℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3350, 3250, 1780,

1680, 1620, 1530 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-メトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(2-チアゾリン-2-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シキ異性体)、mp 175~180℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3350, 3250, 1780,

1680, 1620, 1530 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-メトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(テトラゾロ[1,5-b]ピリ

ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-[5-(H-第3級ブトキシカルボニルアミノ)メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シキ異性体)、mp 150~155℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3350, 3250, 1780,

1670 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-メトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(5-アリルチオ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シキ異性体)、mp 160~165℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3350, 3250, 1780,

1680, 1620 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-メトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-アセチルチオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シキ異性体)、mp 178

グジン-6-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シキ異性体)、mp 175~180℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3400, 3250, 1885,

1725, 1670, 1640,

1540 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-メトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-[1-(2-(H-第3級ブトキシカルボニルアミノ)エチル)-1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シキ異性体)、mp 200~205℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3300, 1780, 1700,

1680, 1620, 1520 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-メトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(1-プロピル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シキ異性体)、mp 155~

150℃(分解)。

I.R.(スジール): 3350, 3250, 1780,  
1680, 1630, 1530 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-[1-(3-メトキシプロピル  
)-1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル  
-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体)、  
mp 165~167℃(分解)。

I.R.(スジール): 3350, 3250, 1780,  
1680, 1620, 1530 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-(3-メチル-1,2,4-チアジ  
アゾール-5-イル)チオメチル-3-セフェム  
-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 178~  
182℃(分解)。

I.R.(スジール): 3350, 3250, 1780,  
1680, 1630, 1530 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア

182~184℃(分解)。

I.R.(スジール): 3350, 3250, 1780,  
1680, 1620, 1530 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-(1-メチルチオメチル-1H-  
テトラゾール-5-イル)チオメチル-3-セ  
フェム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp  
175~178℃(分解)。

I.R.(スジール): 3350, 3250, 1780,  
1680, 1620, 1530 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-(1-イソプロピル-1H-テ  
トラゾール-5-イル)チオメチル-3-セフェ  
ム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 180  
~182℃(分解)。

I.R.(スジール): 3350, 3250, 1780,  
1680, 1630, 1530 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア



特開昭55-11630(52)

ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-(5-メトキシメチル-1,3,4-  
チアジアゾール-2-イル)チオメチル-3-  
セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp  
170~174℃(分解)。

I.R.(スジール): 3350, 3250, 1780,  
1680, 1630, 1530 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-(5-メチルチオメチル-1,3,  
4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-3-  
セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp  
173~175℃(分解)。

I.R.(スジール): 3350, 3250, 1780,  
1680, 1630, 1530 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-(4-プロピル-4H-1,2,4-  
トリアゾール-3-イル)チオメチル-3-セ  
フェム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp

ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-[1-(2-ヒドロキシエチル  
)-1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル  
-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体)、  
mp 170~175℃(分解)。

I.R.(スジール): 3350, 3250, 1780,  
1680, 1625, 1530 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-[5-(2-ヒドロキシエチル  
)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]チオメ  
チル-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性  
体)、mp 175~180℃(分解)。

I.R.(スジール): 3350, 3250, 1780,  
1680, 1630, 1530 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-(5-プロピル-1,3,4-チア  
ジアゾール-2-イル)チオメチル-3-セフェ  
ム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 177

～180℃(分解)。

I.R.(スジール): 3350, 3250, 1780,  
1680, 1630, 1530 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-(5-ヒドロキシメチル-1,3,  
4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-3  
-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp  
165～170℃(分解)。

I.R.(スジール): 3350, 3250, 1780,  
1680, 1620, 1530 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-(5-メタンサルホンアミドメ  
チル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオ  
メチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ異  
性体)、mp 170～175℃(分解)。

I.R.(スジール): 3350, 3250, 1780,  
1680, 1620, 1530 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア

性体)、mp 205～210℃(分解)。

I.R.(スジール): 3350, 3250, 1780,  
1680, 1530 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-(4-メチル-4H-1,2,4-  
トリアゾール-3-イル)チオメチル-3-セフ  
ェム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 180  
～185℃(分解)。

I.R.(スジール): 3350, 3250, 1780,  
1680, 1620, 1530 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-[1-(2-(H,H-ジメチル  
アミノ)エチル)-1H-テトラゾール-5-イ  
ル]チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸  
(シソ異性体)、mp 185～190℃(分解)。

I.R.(スジール): 3350, 3250, 1780,  
1680, 1620, 1530 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア

ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-(3-アリルチオ-1,2,  
4-チアジアゾール-5-イル)チオメチル-3  
-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp  
170～173℃(分解)。

I.R.(スジール): 3350, 3250, 1780,  
1680, 1620, 1530 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-(5-メシルメチル-1,3,4-  
チアジアゾール-2-イル)チオメチル-3-セ  
フェム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp  
175～180℃(分解)。

I.R.(スジール): 3350, 3250, 1780,  
1680, 1620, 1530 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-(1-スルホナトメチル-1H-  
テトラゾール-5-イル)チオメチル-3-セ  
フェム-4-カルボン酸のナトリウム塩(シソ異

ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-[4-(3-メトキシプロピル  
)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]チ  
オメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ  
異性体)、mp 175～180℃(分解)。

I.R.(スジール): 3350, 3250, 1780,  
1680, 1620, 1530 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-(5-(2-アミノエチル)-  
1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル  
-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体)、  
mp 205～210℃(分解)。

I.R.(スジール): 3200, 1770, 1670,  
1620, 1530 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-(5-アミノメチル-1,3,4-  
チアジアゾール-2-イル)チオメチル-3-セ  
フェム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp

210 ~ 215 °C (分解)。

I.R.(ヌジール): 3350, 3200, 1770,  
1680, 1620  $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-[1-(2-アミノエチル)-1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 200 ~ 205 °C (分解)。

I.R.(ヌジール): 3350, 3200, 1775,  
1670, 1620, 1530  $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]セファロsporin酸(シソ異性体)、mp 140 ~ 155 °C (分解)。

I.R.(ヌジール): 3370, 3250, 1780,  
1730, 1680, 1620,  
1530, 1380, 1240,  
1040  $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-ア

例 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 155 ~ 159 °C (分解)。

I.R.(ヌジール): 3360, 3250, 1780,  
1680, 1625, 1380,  
1080, 1040  $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-[1-(2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル)-1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 177 ~ 180 °C (分解)。

I.R.(ヌジール): 3380, 3250, 1775,  
1670, 1620, 1535,  
1380, 1040  $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ

ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-[1-(3-(N-第3級ブトキシカルボニルアミノ)プロピル)-1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 183 ~ 185 °C (分解)。

I.R.(ヌジール): 3370, 3240, 1780,  
1690, 1630, 1530,  
1380, 1260, 1170,  
1040  $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-[1-(2-(N-第3級ブトキシカルボニルアミノ)エチル)-1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体)。

I.R.(ヌジール): 3360, 3240, 1780,  
1690, 1630, 1530,  
1375, 1250, 1170,  
1040  $\text{cm}^{-1}$

トアミド]-3-(1-アリル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 160 ~ 165 °C (分解)。

I.R.(ヌジール): 3380, 3250, 1780,  
1680, 1630, 1530,  
1380, 1040  $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(テトラゾロ[1,5-b]ピリジン-6-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 180 ~ 185 °C (分解)。

I.R.(ヌジール): 3350, 3240, 1780,  
1680, 1620, 1530,  
1380, 1040  $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(5-アミノメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-3-セ

フェム-4-カルボン酸(シラ異性体)、mp  
198~205℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3350, 3250, 1775,  
1680, 1620, 1535,  
1380, 1040 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-[1-(2-ヒドロキシエチル  
)-1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル  
-3-セフェム-4-カルボン酸(シラ異性体)、  
mp 170~173℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3350, 3240, 1780,  
1675, 1625, 1530,  
1380, 1040, 720 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-(4-ブチル-4H-1,2,4-  
トリアゾール-3-イル)チオメチル-3-セフ  
ェム-4-カルボン酸(シラ異性体)、mp 185  
~190℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3350, 3250, 1780,  
1680, 1625, 1530 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-(3-メトキシカルボニル-1,  
2,4-チアジアゾール-5-イル)チオメチル-  
3-セフェム-4-カルボン酸(シラ異性体)、  
mp 180~185℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3350, 3250, 1780,  
1740, 1680, 1620,  
1530 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-(3-カルボキシ-1,2,4-チ  
アゾール-5-イル)チオメチル-3-セフェム  
-4-カルボン酸(シラ異性体)、mp 175~  
180℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3350, 3250, 1780,  
1730, 1680, 1620,  
1530 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-[1-(3-アミノプロピル)-  
1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル-3  
-セフェム-4-カルボン酸(シラ異性体)、mp  
182~185℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3350, 3200, 1770,  
1670, 1620, 1530,  
1380, 1040 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-[1-(2-アミノエチル)-  
1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル-3  
-セフェム-4-カルボン酸(シラ異性体)、mp  
195~210℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3340, 3210, 1770,  
1675, 1620, 1530,  
1380, 1040 $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例 16

7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ

-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトア  
ミド]セファロsporin酸(シラ異性体: 3.5g  
)、ピラジントール(1.1g)及び炭酸水素ナ  
トリウム(1.3g)をpH 6.86の酢酸緩衝液  
(150ml)中に加えて成る混合物を70℃で2時  
間攪拌した。これを水浴中で冷却し、10%塩  
酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液  
を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に15mlま  
で濃縮した。析出物を回収し、酢酸エチルで洗浄  
した後乾燥すると、粗製の7-[2-メトキシイ  
ミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾ  
ール-3-イル)アセトアミド]-3-ピラジニル  
チオメチル-3-セフェム-カルボン酸(シラ異  
性体: 1.8g)が得られた。本品をアセトンに溶  
解し、活性炭粉末で処理した後溶媒を留去した。  
残渣を炭酸水素ナトリウムの水溶液に溶解し、10  
%塩酸を加えて再沈降させると、純品(1.1g)  
が得られた。mp 170~174℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3350, 3250, 1780,  
1680, 1620, 1530 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 3.52 および 3.70  
(2H, ABq,  $J=18\text{Hz}$ ), 3.97 (3H,  
s), 4.05 および 4.57 (2H, ABq,  
 $J=13\text{Hz}$ ), 5.13 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ),  
5.80 (1H, dd,  $J=4$  および  $8\text{Hz}$ ),  
8.12 (2H, s), 8.3-8.6 (3H, m),  
9.55 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 実施例 17

7-[2-メトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]セファロスポラン酸(シス異性体: 3.0g)、テトラゾロ[1,5-b]ピリダジン-6-チオール(1.3g)及び炭酸水素ナトリウム(1.1g)を pH 6.86 の磷酸緩衝液(130 ml)中に加えて成る混合物を 70℃で3時間攪拌した。これを氷浴中で冷却し、10%塩酸で pH 2 にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に 15℃まで濃縮した。析出物を回収し、酢酸エチルで洗浄した後乾燥すると、粗製の 7-[2-メトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]セファロスポラン酸(シス異性体: 3.0g)が得られた。mp 175~180℃(分解)。

I.R. (ヌジール): 3400, 2500, 1885,  
1725, 1670, 1640,  
1540  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 3.62 および 3.82  
(2H, ABq,  $J=18\text{Hz}$ ), 3.92 (3H,  
s), 4.20 および 4.62 (2H, ABq,  
 $J=14\text{Hz}$ ), 5.14 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ),  
5.80 (1H, dd,  $J=4$  および  $8\text{Hz}$ ),  
7.72 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.10  
(2H, s), 8.56 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ),  
9.56 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 実施例 18

7-[2-メトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]セファロスポラン酸(シス異性体: 3.5g)、1-[2-(N-第3級ブトキシカルボニルアミノ)エチル]-1H-テトラゾール-5-チオール(2.45g)及び炭酸水素ナトリウム(1.3g)を pH 6.86 の磷酸緩衝液(150 ml)に加えて成る混合物を 70℃で3時間攪拌した。これを氷浴中で冷却し、酢酸エチルで洗浄した後、10%塩酸で pH 2 とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に 10℃まで濃縮した。析出物を回収して酢酸エチルとジエチルエーテルで洗浄及び乾燥すると、7-[2-メトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-[1-{2-(N-第3級ブトキシカルボニルアミノ)エチル}-1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シス異性体: 2.0g)が得られた。mp 200

~205℃(分解)。

I.R. (ヌジール): 3300, 1780, 1700,  
1680, 1620, 1520  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 1.27 (9H, s),  
3.28 (2H, m), 3.63 (2H, broad  
s), 3.87 (3H, s), 4.27 (4H,  
broad s), 5.07 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ),  
5.75 (1H, dd,  $J=4$  および  $8\text{Hz}$ ),  
8.10 (2H, s), 9.50 (1H, d,  
 $J=8\text{Hz}$ )

#### 実施例 19

7-[2-メトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]セファロスポラン酸(シス異性体: 3.5g)、(5-メルカプト-1H-テトラゾール-1-イル)メタンカルボン酸のナトリウム塩(2.18g)及び炭酸水素ナトリウム(1.3g)を pH 6.86 の磷酸緩衝液(150 ml)に加えて成る混合物を、70℃で3時間攪拌した。これを氷浴中で冷却し 10%塩酸で pH 3 に調整した後酢酸エ



## 実施例 20

テルで抽出した。水層を、非イオン性吸着樹脂(ダイイオンHP20)(商標:三愛化成工業株式会社製)のカラムクロマトグラフィに吸着した。カラムを水洗し、30%水性メタノールで溶出した。溶出液からメタノールを留去し、凍結乾燥すると、7-[2-メトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(1-スルホナトメチル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩(シソ臭性体:0.67g)が得られた。mp 205~210℃(分解)。

I.R.(スジール): 3350, 3250, 1780,

1680, 1530 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 3.63 (2H, broad s), 3.88 (3H, s), 4.27 and 4.33 (2H, ABq,  $J=14\text{Hz}$ ), 4.98 (2H, s), 5.07 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 5.77 (1H, dd,  $J=4$  および  $8\text{Hz}$ ), 9.55 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

I.R.(スジール): 3300, 3200, 1750,

1720, 1680, 1620,

1520 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 3.72 (2H, broad s), 3.97 (3H, s), 4.27 および 4.50 (2H, ABq,  $J=13\text{Hz}$ ), 5.13 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 5.33 (2H, s), 5.83 (1H, dd,  $J=4$  および  $8\text{Hz}$ ), 8.13 (2H, s), 9.60 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

## 実施例 21

実施例 16~20 と同様の方法により、下記の化合物を製造した。

(1) 7-[2-メトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(2-チアゾリン-2-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ臭性体)、mp 175~180℃(分解)。

I.R.(スジール): 3350, 3250, 1780,

1680, 1620, 1530 $\text{cm}^{-1}$

7-[2-メトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]セファロsporin酸(シソ臭性体:3.5g), (5-スルフィド-1H-テトラゾール-1-イル)酢酸2ナトリウム塩(2.0g)及び炭酸水素ナトリウム(1.3g)を pH 6.8 の酢酸緩衝液(150 ml)に加えて成る混合物を 70℃で 3.5 時間攪拌した。これを水浴中で冷却し、酢酸エチルと混合した後 10%塩酸を加えて pH 3 とした。水層を分離して酢酸エチルを加え、混合物の pH を 10%塩酸で 1 とした。酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発乾固した。残渣をジエチルエーテルで粉末化すると、7-[2-メトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(1-カルボキシメチル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ臭性体:1.68g)が得られた。mp 123~125℃(分解)。

N.M.R.( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 3.43 (2H, m),

3.57 (2H, broad s), 3.93 (3H, s), 4.0-4.5 (4H, m), 5.10 (1H,

d,  $J=4\text{Hz}$ ), 5.80 (1H, dd,  $J=4$  および  $8\text{Hz}$ ), 8.10 (2H, s),

9.50 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

(2) 7-[2-メトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(1-プロピル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ臭性体)、mp 155~160℃(分解)。

I.R.(スジール): 3350, 3250, 1780,

1680, 1630, 1530 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 0.83 (3H, t,

$J=7\text{Hz}$ ), 1.50 (2H, sextet,

$J=7\text{Hz}$ ), 3.67 (2H, broad s),

3.92 (3H, s), 4.23 (2H, t,

$J=7\text{Hz}$ ), 4.35 (2H, broad s),

5.08 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 5.78

(1H, dd,  $J=4$  および 8Hz), 8.08(2H, s), 9.52 (1H, d,  $J=8$ Hz)

(5) 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-[1-(3-メトキシプロピル)-1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体), mp 165~167℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3350, 3250, 1780,

1680, 1630, 1530  $\text{cm}^{-1}$ 

N.M.R.( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 2.02 (2H, quintet,  $J=7$ Hz), 3.17 (3H, s), 3.30 (2H, t,  $J=7$ Hz), 3.67 (2H, broad s), 3.90 (3H, s), 4.32 (2H, t,  $J=7$ Hz), 4.35 (2H, broad s), 5.10 (1H, d,  $J=4$ Hz), 5.80 (1H, dd,  $J=4$  および 8Hz), 8.13 (2H, s), 9.57 (1H, d,  $J=8$ Hz)

(6) 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア

I.R.(ヌジール): 3350, 3250, 1780,

1680, 1630, 1530  $\text{cm}^{-1}$ 

N.M.R.( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 3.40 (3H, s), 3.70 (2H, broad s), 3.93 (3H, s), 4.27 および 4.70 (2H, ABq,  $J=13$ Hz), 4.83 (2H, s), 5.17 (1H, d,  $J=4$ Hz), 5.83 (1H, dd,  $J=4$  および 8Hz), 8.12 (2H, s), 9.57 (1H, d,  $J=8$ Hz)

(6) 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-2-イル)アセトアミド]-3-(5-メチルチオメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体), mp 173~175℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3350, 3250, 1780,

1680, 1630, 1530  $\text{cm}^{-1}$ 

N.M.R.( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 2.13 (3H, s), 3.70 (2H, broad s), 3.97 (3H, s), 4.17 (2H, s), 4.27, 4.57

ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体), mp 178~182℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3350, 3250, 1780,

1680, 1630, 1530  $\text{cm}^{-1}$ 

N.M.R.( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 2.58 (3H, s), 3.60 and 3.77 (2H, ABq,  $J=17$ Hz), 3.97 (3H, s), 4.30 and 4.63 (2H, ABq,  $J=14$ Hz), 5.17 (1H, d,  $J=4$ Hz), 5.85 (1H, dd,  $J=4$  および 8Hz), 8.13 (2H, s), 9.57 (1H, d,  $J=8$ Hz)

(6) 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(5-メトキシメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体), mp 170~174℃(分解)。

(2H, ABq,  $J=14$ Hz), 5.17 (1H, d,  $J=4$ Hz), 5.85 (1H, dd,  $J=4$ , 8Hz), 8.15 (2H, s), 9.58 (1H, d,  $J=8$ Hz)

(7) 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(4-プロピル-4H-1,2,4-オリアゾール-3-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体), mp 182~184℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3350, 3250, 1780,

1680, 1620, 1530  $\text{cm}^{-1}$ 

N.M.R.( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 0.83 (3H, t,  $J=7$ Hz), 1.72 (2H, m), 3.67 (2H, broad s), 3.90 (2H, t,  $J=7$ Hz), 3.93 (3H, s), 4.20 (2H, broad s), 5.10 (1H, d,  $J=4$ Hz), 5.80 (1H, dd,  $J=4$ , 8Hz), 8.12 (2H, s), 8.63 (1H, s), 9.57 (1H, d,  $J=8$ Hz)

(8) 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(1-メチルチオメチル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 175~178℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3350, 3250, 1780,

1680, 1620, 1530 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 2.17 (3H, s), 3.72 (2H, broad s), 3.93 (3H, s), 4.30, 4.50 (2H, ABq,  $J=13\text{Hz}$ ), 5.13 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 5.53 (2H, s), 5.83 (1H, dd,  $J=4, 8\text{Hz}$ ), 8.12 (2H, s), 9.57 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

(9) 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(1-イソプロピル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 180

(3H, s), 4.27 (2H, broad s), 4.33 (2H, broad s), 5.10 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 5.80 (1H, dd,  $J=4, 8\text{Hz}$ ), 8.07 (2H, s), 9.63 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

(10) 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-[5-(2-ヒドロキシエチル)-1,2,4-チアジアゾール-2-イル]チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 175~180℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3350, 3250, 1780,

1680, 1630, 1530 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 3.20 (2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 3.67 (2H, broad s), 3.73 (2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 3.95 (3H, s), 4.27, 4.57 (2H, ABq,  $J=13\text{Hz}$ ), 5.17 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 5.83 (1H, dd,  $J=4, 8\text{Hz}$ ), 8.13 (2H, s), 9.58 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

~182℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3350, 3250, 1780,

1680, 1630, 1530 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 1.48 (6H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.70 (2H, broad s), 3.93 (3H, s), 4.43 (2H, broad s), 4.75 (1H, m), 5.13 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 5.82 (1H, dd,  $J=4, 8\text{Hz}$ ), 8.12 (2H, s), 9.57 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

(11) 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 170~175℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3350, 3250, 1780,

1680, 1625, 1530 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 3.67 (2H, broad s), 3.73 (2H, broad s), 3.90

(12) 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(5-プロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 177~180℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3350, 3250, 1780,

1680, 1630, 1530 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 0.97 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.73 (2H, m), 3.07 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.70 (2H, broad s), 3.97 (3H, s), 4.37, 4.57 (2H, ABq,  $J=13\text{Hz}$ ), 5.17 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 5.83 (1H, dd,  $J=4, 8\text{Hz}$ ), 8.13 (2H, s), 9.57 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

(13) 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(5-ヒドロキシメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-3

セフェム-4-カルボン酸(シキ性体)、mp  
165~170℃(分解)。

I.R.(スジール): 3350, 3250, 1780,  
1680, 1620, 1530 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 3.67 (2H, broad  
s), 3.92 (3H, s), 4.27, 4.57  
(2H, ABq,  $J=13\text{Hz}$ ), 4.82 (2H,  
s), 5.13 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 5.83  
(1H, dd,  $J=4, 8\text{Hz}$ ), 8.17 (2H,  
s), 9.60 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

04 7-[2-メトキシミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-(5-メタンサルホンアミドメ  
チル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオ  
メチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シキ性  
体)、mp 170~175℃(分解)。

I.R.(スジール): 3350, 3250, 1780,  
1680, 1620, 1530 $\text{cm}^{-1}$   
N.M.R.( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 3.00 (3H, s),  
3.67 (2H, broad s), 3.93 (3H, s),

(1H, dd,  $J=4, 8\text{Hz}$ ), 8.12 (2H,  
s), 9.58 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

04 7-[2-メトキシミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-(5-メチルメチル-1,3,4-  
チアジアゾール-2-イル)チオメチル-3-セ  
フェム-4-カルボン酸(シキ性体)、mp  
175~180℃(分解)。

I.R.(スジール): 3350, 3250, 1780,  
1680, 1620, 1530 $\text{cm}^{-1}$   
N.M.R.( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 3.13 (3H, s),  
3.70 (2H, broad s), 3.93 (3H,  
s), 4.15, 4.63 (2H, ABq,  
 $J=13\text{Hz}$ ), 5.17 (2H, s), 5.13  
(1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 5.83 (1H, dd,  
 $J=4, 8\text{Hz}$ ), 8.08 (2H, s),  
9.63 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

04 7-[2-メトキシミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-(4-メチル-4H-1,2,4-

特開 昭55- 11600(60)

4.27, 4.53 (2H, ABq,  $J=14\text{Hz}$ ),  
4.55 (2H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 5.13 (1H,  
d,  $J=4\text{Hz}$ ), 5.80 (1H, dd,  $J=4,$   
8Hz), 8.03 (1H, t,  $J=6\text{Hz}$ ),  
8.10 (2H, s), 9.53 (1H, d,  
 $J=8\text{Hz}$ )

04 7-[2-メトキシミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-(3-アリルチオ-1,2,4-チ  
アジアゾール-5-イル)チオメチル-3-セ  
フェム-4-カルボン酸(シキ性体)、mp 170  
~173℃(分解)。

I.R.(スジール): 3350, 3250, 1780,  
1680, 1620, 1530 $\text{cm}^{-1}$   
N.M.R.( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 3.58, 3.74 (2H,  
ABq,  $J=17\text{Hz}$ ), 3.90 (2H, d,  
 $J=6\text{Hz}$ ), 3.92 (3H, s), 4.32,  
4.54 (2H, ABq,  $J=14\text{Hz}$ ), 5.15  
(1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 5.0-5.4 (2H,  
m), 5.7-6.1 (1H, m), 5.84

トリアゾール-3-イル)チオメチル-3-セ  
フェム-4-カルボン酸(シキ性体)、mp 180  
~185℃(分解)。

I.R.(スジール): 3350, 3250, 1780,  
1680, 1620, 1530 $\text{cm}^{-1}$   
N.M.R.( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 3.53 (2H, s),  
3.62 (2H, broad s), 3.87 (3H,  
s), 4.08 (2H, broad s), 5.07  
(1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 5.75 (1H, dd,  
 $J=4, 8\text{Hz}$ ), 8.08 (2H, s), 8.62  
(1H, s), 9.50 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

04 02-[2-メトキシミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-[1-{2-(4H-ジメチル  
アミノ)エチル}-1H-イミダゾール-5-イ  
ル]チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸  
(シキ性体)、mp 185~190℃(分解)。

I.R.(スジール): 3350, 3250, 1780,  
1680, 1620, 1530 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 2.47 (6H, m),  
3.0-3.3 (2H, m), 3.67 (2H,  
broad s), 3.90 (3H, s),  
4.28 (2H, broad s), 4.4-4.7  
(2H, m), 5.08 (1H, d,  $J=4$ Hz),  
5.77 (1H, dd,  $J=4$ , 8Hz),  
8.12 (2H, s), 9.55 (1H, d,  
 $J=8$ Hz)

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-[4-(3-メトキシプロピル  
)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]チ  
オメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シン  
異性体), mp 175~180℃(分解)。

I.R.(スジ-ル): 3350, 3250, 1780,  
1680, 1620, 1530 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 1.97 (2H, m),  
3.28 (3H, s), 3.35 (2H, t,  
 $J=8$ Hz), 3.73 (2H, broad s),  
3.97 (3H, s), 4.03 (2H, t,

ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-(5-アミノメチル-1,3,4-  
チアジアゾール-2-イル)チオメチル-3-セ  
フェム-4-カルボン酸(シン異性体), mp  
210~215℃(分解)。

I.R.(スジ-ル): 3350, 3200, 1770,  
1680, 1620 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-[1-(2-アミノエチル)-  
1H-チトラゾール-5-イル]チオメチル-3-  
セフェム-4-カルボン酸(シン異性体), mp  
200~205℃(分解)。

I.R.(スジ-ル): 3350, 3200, 1775,  
1670, 1620, 1530 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[3-エトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-  
イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボ  
ン酸(シン異性体), mp 150~155℃(分

特開 昭55-11600(b)

$J=8$ Hz), 4.23 (2H, broad s),  
5.17 (1H, d,  $J=4$ Hz), 5.83  
(1H, dd,  $J=4$ , 8Hz), 8.15  
(2H, s), 8.67 (1H, s), 9.57  
(1H, d,  $J=8$ Hz)

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-[5-(2-アミノエチル)-  
1,3,4-チアジアゾール-2-イル]チオメチル  
-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体),  
mp 205~210℃(分解)。

I.R.(スジ-ル): 3200, 1770, 1670,  
1620, 1530 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 3.10-3.70 (6H,  
m), 3.92 (3H, s), 4.50 (2H,  
broad s), 5.06 (1H, d,  $J=4$ Hz),  
5.72 (1H, dd,  $J=4$ , 8Hz),  
8.18 (2H, s), 9.50 (1H, d,  
 $J=8$ Hz)

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア

解)。

I.R.(スジ-ル): 3350, 3230, 1775,  
1680, 1620, 1530 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-イソプロポキシイミノ-2-(  
5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)  
アセトアミド]-3-(1,3,4-チアジアゾ  
ール-2-イル)チオメチル-3-セフェム-4-  
カルボン酸(シン異性体), mp 145~150℃  
(分解)。

I.R.(スジ-ル): 3370, 3230, 1780,  
1680, 1625, 1530 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-プロポキシイミノ-2-(5-  
アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ア  
セトアミド]-3-(1,3,4-チアジアゾール-  
2-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カル  
ボン酸(シン異性体), mp 130~133℃(分  
解)。

I.R.(スジ-ル): 3380, 3230, 1780,  
1680, 1625, 1530 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア

ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-[5-(N-第3級ブトキシカルボニルアミノ)メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 150~155℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3350, 3250, 1780, 1670 cm<sup>-1</sup>

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(5-アリルチオ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 160~165℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3350, 3250, 1780, 1680, 1620 cm<sup>-1</sup>

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-アセチルチオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 178

(1H, m), 8.12 (2H, broad s), 9.53 (1H, d, J=8.0Hz)

例 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-[1-(2-(N-第3級ブトキシカルボニルアミノ)エチル)-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体)。

I.R.(ヌジール): 3360, 3240, 1780, 1690, 1630, 1530, 1375, 1250, 1170, 1040 cm<sup>-1</sup>

N.M.R.(d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 1.27 (3H, t, J=7Hz), 1.33 (9H, s), 3.17-4.0 (6H, m), 4.01-4.5 (4H, m), 5.17 (1H, d, J=4.5Hz), 5.87 (1H, dd, J=4.5, 8.0Hz), 7.0 (1H, m), 8.16 (2H, broad s), 9.57 (1H, d, J=8.0Hz)

例 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-ア

~182℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3350, 3250, 1780, 1680, 1620 cm<sup>-1</sup>

例 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-[1-(3-(N-第3級ブトキシカルボニルアミノ)プロピル)-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 183~188℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3370, 3240, 1780, 1690, 1630, 1530, 1380, 1260, 1170, 1040 cm<sup>-1</sup>

N.M.R.(d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 1.27 (3H, t, J=7Hz), 1.38 (9H, s), 2.0 (2H, m), 2.98 (2H, m), 3.7 (2H, m), 4.0-4.42 (6H, m), 5.17 (1H, d, J=4.5Hz), 5.83 (1H, dd, J=4.5, 8.0Hz), 6.83

ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 156~159℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3360, 3250, 1780, 1680, 1625, 1380, 1080, 1040 cm<sup>-1</sup>

N.M.R.(d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 1.27 (3H, t, J=7Hz), 3.7 (2H, broad s), 3.95 (3H, s), 4.0-4.56 (4H, m), 5.15 (1H, d, J=4.5Hz), 5.83 (1H, dd, J=4.5, 8Hz), 8.12 (2H, broad s), 9.53 (1H, d, J=8.0Hz)

例 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-[1-(2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル)-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸

(シン異性体)、mp 177~180℃(分解)。

I.R.(ヌジニール): 3380, 3250, 1775,  
1670, 1620, 1535,  
1380, 1040 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 1.27 (3H, t,  
J=7Hz), 2.50 (6H, s), 3.17  
(2H, m), 3.67 (2H, m), 4.22  
(2H, q, J=7Hz), 4.0-4.7 (4H,  
m), 5.13 (1H, d, J=4.5Hz),  
5.83 (1H, dd, J=4.5, 8.0Hz),  
8.17 (2H, broad s), 9.58  
(1H, d, J=8.0Hz)

例 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-(1-アシル-1H-テトラゾ  
ール-5-イル)チオメチル-3-セフェム-4  
-カルボン酸(シン異性体)、mp 160~165  
℃(分解)。

I.R.(ヌジニール): 3380, 3250, 1780,  
1680, 1630, 1530,

J=9Hz), 8.13 (2H, broad s),  
8.56 (1H, d, J=9Hz), 9.63  
(1H, d, J=8Hz)

例 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-(5-アミノメチル-1,3,4-  
チアジアゾール-2-イル)チオメチル-3-セ  
フェム-4-カルボン酸(シン異性体)、mp  
198~205℃(分解)。

I.R.(ヌジニール): 3350, 3250, 1775,  
1680, 1620, 1535,  
1380, 1040 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.( $\text{d}_6$ -DMSO+ $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ ): 1.27 (3H, t,  
J=7Hz), 3.6 (2H, broad s),  
4.23 (2H, q, J=7Hz), 4.0-4.83  
(4H, m), 5.13 (1H, d, J=4.5Hz),  
5.80 (1H, d, J=4.5Hz)

例 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-(1-(2-ヒドロキシエチル)

特開 昭55- 11600(63)

1380, 1040 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 1.25 (3H, t, J  
=7Hz), 3.7 (2H, m), 4.0-6.0  
(13H, m), 8.13 (2H, broad s),  
9.57 (1H, d, J=8.0Hz)

例 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-(テトラゾロ[1,5-b]ピリ  
ダジン-6-イル)チオメチル-3-セフェム-4  
-カルボン酸(シン異性体)、mp 180~  
185℃(分解)。

I.R.(ヌジニール): 3350, 3240, 1780,  
1680, 1620, 1530,  
1380, 1040 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 1.27 (3H, t,  
J=7Hz), 3.77 (2H, m), 4.20  
(2H, q, J=7Hz), 4.20, 4.67  
(2H, ABq, J=12Hz), 5.20  
(1H, d, J=4.5Hz), 5.83 (1H,  
dd, J=4.5, 8Hz), 7.73 (1H, d,

-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-  
3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)、  
mp 174~173℃(分解)。

I.R.(ヌジニール): 3350, 3240, 1780,  
1675, 1625, 1530,  
1380, 1040, 720 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 1.27 (3H, t,  
J=7Hz), 3.67-4.4 (10H, m),  
5.15 (1H, d, J=4.5Hz), 5.83  
(1H, dd, J=4.5, 8Hz), 8.13  
(2H, broad s), 9.57 (1H, d,  
J=8.0Hz)

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-(4-アシル-4H-1,2,4-  
トリアゾール-3-イル)チオメチル-3-セフ  
ェム-4-カルボン酸(シン異性体)、mp 185  
~190℃(分解)。

I.R.(ヌジニール): 3350, 3250, 1780,  
1680, 1625, 1530 $\text{cm}^{-1}$

特開 昭55- 11600(64)

N.M.R.( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 3.67 (2H, broad s), 3.93 (3H, s), 4.20 (2H, broad s), 4.43-4.66 (2H, m), 4.88-5.40 (3H, m), 5.60-6.06 (2H, m), 8.18 (2H, s), 8.63 (1H, s), 9.57 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(3-メトキシカルボニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(システマ性体), mp 180~185℃(分解)。

I.R.( $\text{KBr}$ -丸): 3350, 3250, 1780, 1740, 1680, 1620, 1530 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 3.70 (2H, broad s), 3.93 (6H, s), 4.47 (2H, broad s), 5.17 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 5.83 (1H, dd,  $J=4, 8\text{Hz}$ ), 8.10 (2H, s), 9.57 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

I.R.( $\text{KBr}$ -丸): 3350, 3200, 1770, 1670, 1620, 1530, 1380, 1040 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-[1-(2-アミノエチル)-1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(システマ性体), mp 195~210℃(分解)。

I.R.( $\text{KBr}$ -丸): 3340, 3210, 1770, 1675, 1620, 1530, 1380, 1040 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-イソプロポキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(1-カルボキシメチル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(システマ性体), mp 175~180℃(分解)。

I.R.( $\text{KBr}$ -丸): 3300, 3200, 1770, 1720, 1680, 1620,

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(3-カルボキシ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(システマ性体), mp 175~180℃(分解)。

I.R.( $\text{KBr}$ -丸): 3350, 3250, 1780, 1730, 1680, 1620, 1530 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 3.73 (2H, broad s), 3.93 (3H, s), 4.47 (2H, broad s), 5.17 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 5.83 (1H, dd,  $J=4, 8\text{Hz}$ ), 8.10 (2H, s), 9.57 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

例 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-[1-(3-アミノプロピル)-1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(システマ性体), mp 182~185℃(分解)。

1520 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 1.27 (6H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.67 (2H, broad s), 4.23 <sup>1H</sup> 4.47 (2H, ABq,  $J=14\text{Hz}$ ), 4.20-4.50 (1H, m), 5.10 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 5.30 (2H, s), 5.80 (1H, dd,  $J=4, 8\text{Hz}$ ), 8.10 (2H, s), 9.47 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(5-カルボキシメチルチオ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(システマ性体), mp 150~155℃(分解)。

I.R.( $\text{KBr}$ -丸): 3350, 3250, 1780, 1720, 1680, 1620, 1530 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 3.60 <sup>1H</sup> and 3.72 (2H, ABq,  $J=18\text{Hz}$ ), 3.92 (3H, s), 4.14 (2H, s), 4.22 <sup>1H</sup> and



4.48 (2H, ABq,  $J=14\text{Hz}$ ), 5.12 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 5.80 (1H, dd,  $J=4$ , 8Hz), 8.80 (2H, s) 9.50 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

(44) 7-[2-イソプロポキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体), mp 170 ~ 175℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3350, 3250, 1780, 1680, 1620, 1530 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 1.27 (6H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.73 (2H, broad s), 4.00 (3H, s), 4.33 (2H, broad s), 4.27-4.67 (1H, m), 5.17 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 5.87 (1H, dd,  $J=4$ , 8Hz), 8.15 (2H, s), 9.53 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

(45) 7-[2-イソプロポキシイミノ-2-(

165 ~ 170℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3300, 3200, 1775, 1710, 1670, 1625, 1525 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 1.33 (6H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.73 (2H, broad s), 4.20-4.50 (1H, m), 4.25, 4.62 (2H, ABq,  $J=13\text{Hz}$ ), 5.18 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5.87 (1H, dd,  $J=5$ , 8Hz), 7.78 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 8.18 (2H, broad s), 8.63 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 9.63 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

(47) 7-[2-イソプロポキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(1-アリル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体), mp 135 ~ 140℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3350, 3230, 1780, 1680, 1625, 1530 $\text{cm}^{-1}$

5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-[1-(2-(N-第3級ブトキシカルボニルアミノ)エチル)-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体), mp 142 ~ 147℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3350, 3250, 1780, 1690, 1630, 1530 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 1.22 (6H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 1.30 (9H, s), 3.17-3.50 (2H, m), 3.70 (2H, broad s), 4.17-4.57 (5H, m), 5.13 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 5.83 (1H, dd,  $J=4$ , 8Hz), 8.17 (2H, s), 9.55 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

(48) 7-[2-イソプロポキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(テトラゾロ[1.5-b]ピリダジン-6-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体), mp

N.M.R.( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 1.27 (6H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.68 (2H, broad s), 4.25, 4.45 (2H, ABq,  $J=13\text{Hz}$ ), 4.20-4.50 (1H, m), 4.85-5.08 (2H, m), 5.13 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5.18-5.46 (2H, m), 5.82 (1H, dd,  $J=5$ , 8Hz), 5.60-6.20 (1H, m), 8.12 (2H, broad s), 9.48 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

(49) 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(5-トリフルオロメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体), mp 150 ~ 155℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3300, 3200, 1770, 1670, 1620, 1520 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 3.70 (2H, broad s), 3.93 (3H, s), 4.37, 4.65 (2H, ABq,  $J=13\text{Hz}$ ), 5.17 (1H,

d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5.85 (1H, dd,  $J=5$ , 8Hz), 8.17 (2H, broad s), 9.57 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-[2-カルボキシメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル]チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シラ異性体), mp 205~210℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3300, 1765, 1710, 1680, 1620, 1550, 1520 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 3.67 (2H, broad s), 3.93 (3H, s), 4.27 (2H, broad s), 4.63 (2H, s), 5.10 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5.75 (1H, dd,  $J=5$ , 8Hz), 7.05 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 7.67 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 8.13 (2H, broad s), 9.52 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

アゾール-2-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シラ異性体), mp 165~170℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3350, 3210, 1770, 1670, 1620, 1520 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 3.67 (2H, broad s), 3.95 (3H, s), 4.08, 4.25 (2H, ABq,  $J=13\text{Hz}$ ), 5.12 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5.80 (1H, dd,  $J=5$ , 8Hz), 7.33 (2H, broad s), 8.15 (2H, broad s), 9.57 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-[1-{3-( $N$ -第3級ブトキシカルボニルアミノ)プロピル}-1 $H$ -チトラゾール-5-イル]チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シラ異性体), mp 175~180℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3370, 3250, 1785,

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(5-メチルアミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シラ異性体), mp 175~180℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3450, 3370, 3250, 1775, 1710, 1680, 1630, 1560 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 2.90 (3H, s), 3.68 (2H, broad s), 3.95 (3H, s), 4.10, 4.27 (2H, ABq,  $J=13\text{Hz}$ ), 5.13 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5.83 (1H, dd,  $J=5$ , 8Hz), 7.83 (1H, broad s), 8.17 (2H, broad s), 9.60 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(5-アミノ-1,3,4-チアジ

1690, 1630, 1530 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 1.37 (9H, s), 1.73-2.17 (2H, m), 2.73-3.17 (2H, m), 3.68 (2H, broad s), 3.90 (3H, s), 4.25 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.27 (2H, broad s), 5.12 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5.80 (1H, dd,  $J=5$ , 8Hz), 6.70-7.02 (1H, m), 8.13 (2H, broad s), 9.55 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-[1-{3-(アセトアミド)プロピル}-1 $H$ -チトラゾール-5-イル]チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シラ異性体), mp 150~155℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3350, 3230, 1780, 1660, 1620, 1530 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 1.80 (3H, s), 1.87-2.17 (2H, m), 2.90-3.30

(2H, m), 3.70 (2H, broad s),  
3.93 (3H, s), 4.28 (2H, t,  
J=7Hz), 4.30 (2H, broad s),  
5.13 (1H, d, J=5Hz), 5.82  
(1H, dd, J=5, 8Hz), 7.77-8.03  
(1H, m), 8.10 (2H, broad s),  
9.57 (1H, d, J=8Hz)

54 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-[1-{1-(アセトアミドメ  
チル)エチル}-1H-テトラゾール-5-イル  
]チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シ  
ン異性体), mp 160~165℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3350, 3250, 1780,  
1660, 1620, 1530 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 1.52 (3H, d,  
J=6Hz), 1.75 (3H, s), 3.13-  
3.80 (2H, m), 3.72 (2H, broad  
s), 3.93 (3H, s), 4.33 (2H,  
broad s), 4.50-4.83 (1H, m),

5.12 (1H, d, J=5Hz), 5.80  
(1H, dd, J=5, 8Hz), 8.00 (1H,  
t, J=6Hz), 8.10 (2H, broad s),  
9.53 (1H, d, J=8Hz)

55 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-[1-(1-(N-第3級ブ  
トキシカルボニルアミノ)メチル)エチル]-1H-  
テトラゾール-5-イル]チオメチル-3-セフ  
ム-4-カルボン酸(シン異性体), mp 180  
~185℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3370, 3230, 1780,  
1690, 1630, 1530 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 1.33 (9H, s),  
1.50 (3H, d, J=6Hz), 3.17-3.60  
(2H, m), 3.73 (2H, broad s),  
3.93 (3H, s), 4.35 (2H, broad  
s), 4.33-4.83 (1H, m), 5.17  
(1H, d, J=5Hz), 5.87 (1H, dd,  
J=5, 8Hz), 6.93-7.23 (1H, m),

8.20 (2H, broad s), 9.72 (1H,  
d, J=8Hz)

56 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-[1-{3-(N,N-ジメチルア  
ミノ)プロピル}-1H-テトラゾール-5-イル  
]チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シ  
ン異性体), mp 165~170℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3350, 3200, 1770,  
1670, 1610, 1530 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 2.03-2.57 (2H, m),  
2.67 (6H, s), 2.73-3.27 (2H,  
m), 3.67 (2H, broad s), 3.93  
(3H, s), 4.33 (2H, broad s),  
4.10-4.77 (2H, m), 5.05 (1H,  
d, J=5Hz), 5.70 (1H, dd, J=5,  
8Hz), 7.93-8.43 (3H, m),  
9.53 (1H, d, J=8Hz)

57 7-[2-イソプロポキシイミノ-2-(  
5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)

アセトアミド]-3-[5-(N-第3級ブ  
トキシカルボニルアミノ)メチル-1,3,4-チアジ  
アゾール-2-イル]チオメチル-3-セフェム-  
4-カルボン酸(シン異性体), mp 140~  
145℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3300, 1780, 1670,  
1620, 1530 $\text{cm}^{-1}$

58 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-[1-(2-カルボキシエチル  
)-1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル  
-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体),  
mp 150~155℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3300, 3150, 1770,  
1720, 1670, 1620,  
1520 $\text{cm}^{-1}$

59 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ホ  
スホノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イ  
ル)アセトアミド]-3-(1,3,4-チアジ  
アゾール-2-イル)チオメチル-3-セフェム-4

ーカルボン酸(シソ異性体)、mp 140~145℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3180, 1765, 1670,  
1515 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-[1-(3-アミノプロピル)-1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 185~190℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3300, 3200, 1770,  
1670, 1610, 1530 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-イソプロポキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(5-アミノメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 210~215℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3350, 3200, 1750,  
1670, 1620, 1530 $\text{cm}^{-1}$

Δ-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 170~175℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3300, 1780, 1680 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 170~175℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3300, 1770, 1660,  
1610, 1520 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 175~180℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3350, 1780, 1680,  
1625, 1530 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア

例 7-[2-イソプロポキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-[1-(2-アミノエチル)-1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 195~200℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3350, 3250, 1775,  
1680, 1620, 1530 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-[1-(1-(アミノメチル)エチル)-1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 190~195℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3350, 3230, 1770,  
1670, 1620, 1530 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ホルムアミド-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-3-セフェ

ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 172~177℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3350, 1775, 1680,  
1626, 1530 $\text{cm}^{-1}$

例 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(1-アリル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シソ異性体)、mp 170~172℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3350, 1780, 1680,  
1625, 1530 $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例 22

7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-[1-(2-(N-第3級ブトキシカルボニルアミノ)エチル)-1H-テトラゾ

ル-5-イル]チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シラ異性体: 2.0g)の99多酸(20ml)溶液を室温で2.5時間攪拌した。混合物を蒸発乾燥し、残渣を炭酸水素ナトリウムの水溶液に溶解した。次いで1.0多酸でpH3に調整し、析出物を除去した。この母液を、非イオン性吸着樹脂(ダイイオンRP20)(商標: 三菱化成工業株式会社製)のカラムクロマトグラフに展開した。カラムを水洗した後、50多水性メタノールで溶出した。溶出液からメタノールを留去し、凍結乾燥すると、7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-[1-(2-アミノエチル)-1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シラ異性体: 250mg)が得られた。mp 200~205℃(分解)。

I.R.(スジール): 3350, 3200, 1775,

1670, 1620, 1530 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 2.47 (2H, broad s)

3.60 (2H, broad s), 3.93 (3H, s), 4.2 (2H, broad s), 4.37 (2H, broad s), 4.78 (2H, broad s), 5.03 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 5.70 (1H, dd,  $J=4, 8\text{Hz}$ ), 8.10 (2H, s), 9.50 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 実施例 23

7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-[1-(3-アミノプロピル)-1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シラ異性体: 2.22g)の99多酸(22ml)溶液を室温で2.5時間攪拌した。反応混合物を常法によって後処理すると、7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-[1-(3-アミノプロピル)-1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シラ異性体: 0.875g)が得られ

た。mp 185~190℃(分解)。

I.R.(スジール): 3300, 3200, 1770,

1670, 1610, 1530 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.( $\text{d}_6$ -DMSO+ $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ ): 2.0-2.33

(2H, m), 2.67-3.0 (2H, m),

3.40-3.70 (2H, m), 3.93

(3H, s), 4.10-4.67 (4H, m),

5.03 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5.75

(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )

#### 実施例 24

実施例 22 及び 23 と同様の方法により下記の化合物を製造した。

(i) 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(5-アミノメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シラ異性体), mp 210~215℃(分解)。

I.R.(スジール): 3350, 3200, 1770,

1680, 1620 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 3.60 (2H, broad s), 3.93 (3H, s), 4.33, 4.57 (2H, ABq,  $J=13\text{Hz}$ ), 4.43 (2H, s), 5.10 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 5.77 (1H, dd,  $J=4, 8\text{Hz}$ ), 8.17 (2H, s), 9.50 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

(2) 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-[5-(2-アミノエチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シラ異性体), mp 205~210℃(分解)。

I.R.(スジール): 3200, 1770, 1670,

1620, 1530 $\text{cm}^{-1}$

(3) 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(5-アミノメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シラ異性体), mp 198~205℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3250, 3250, 1775,  
1680, 1620, 1535,  
1380, 1040 $\text{cm}^{-1}$

(4) 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-[1-(3-アミノプロピル)  
-1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル-  
3-セフェム-4-カルボン酸(シキ異性体)、  
mp 182~185℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3350, 3200, 1770,  
1670, 1620, 1530,  
1380, 1040 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 1.27 (3H, t,  
J=7Hz), 2.17 (2H, m), 2.83  
(2H, m), 4.17 (2H, q, J=7Hz),  
3.7-4.7 (6H, m), 5.00 (1H, d,  
J=4.5Hz), 5.70 (1H, dd, J=4.5,  
8.0Hz), 8.17 (2H, broad s),  
9.33 (1H, d, J=8.0Hz)

(5) 7-[2-エトキシイミノ-2-(5-ア

1670, 1620, 1530 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 1.30 (6H, d,  
J=6Hz), 3.67 (2H, broad s),  
4.20-4.83 (8H, m), 5.13 (1H,  
d, J=4Hz), 5.80 (1H, dd, J=4,  
8Hz), 8.13 (2H, s), 9.43 (1H,  
d, J=8Hz)

(7) 7-[2-イソプロポキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)  
アセトアミド]-3-[1-(2-アミノエチ  
ル)-1H-テトラゾール-5-イル]チオメチ  
ル-3-セフェム-4-カルボン酸(シキ異性体),  
mp 195~200℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3350, 3250, 1775,  
1680, 1620, 1530 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 1.27 (6H, d,  
J=6Hz), 3.47 (2H, broad s),  
3.67 (2H, broad s), 4.27  
(2H, broad s), 4.33-4.57  
(1H, m), 4.67 (2H, broad s),

特開 昭55- 11600(70)

ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-[1-(2-アミノエチル)-  
1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル-3  
-セフェム-4-カルボン酸(シキ異性体)、  
mp 195~210℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3340, 3210, 1770,  
1675, 1620, 1530,  
1380, 1040 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.( $\text{d}_6$ -DMSO+ $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ ): 1.26 (3H, t,  
J=7Hz), 3.0-3.7 (4H, m), 4.0-  
4.5 (4H, m), 4.66 (2H, m),  
5.03 (1H, d, J=4.5Hz), 5.70  
(1H, d, J=4.5Hz)

(8) 7-[2-イソプロポキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)  
アセトアミド]-3-(5-アミノメチル-1,  
3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-  
3-セフェム-4-カルボン酸(シキ異性体)、  
mp 210~215℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3350, 3200, 1750,

5.10 (1H, d, J=4Hz), 5.83 (1H,  
dd, J=4, 8Hz), 8.17 (2H, s),  
9.47 (1H, d, J=8Hz)

(8) 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-[1-(1-(アミノメチル)  
エチル)-1H-テトラゾール-5-イル]チオ  
メチル-3-セフェム-4-カルボン酸(シキ異  
性体)、mp 190~195℃(分解)。

I.R.(ヌジール): 3350, 3230, 1770,  
1670, 1620, 1530 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.( $\text{d}_6$ -DMSO+ $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ ): 1.23-1.70  
(3H, m), 3.10-3.80 (4H, m),  
3.92 (3H, s), 4.0-4.5 (3H, m),  
5.05 (1H, d, J=5Hz), 5.73  
(1H, d, J=5Hz)

(9) 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-ア  
ミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセ  
トアミド]-3-(5-アミノ-1,3,4-チアジ  
アゾール-2-イル)チオメチル-3-セフェム

特開 昭55- 11600(71)

— 4 — カルボン酸 (シン異性体)、mp 165 ~  
170℃ (分解)。

I.R. (ヌジヨール): 3350, 3210, 1770,  
1670, 1620, 1520  $\text{cm}^{-1}$

出願人 藤沢薬品工業株式会社

代理人 弁理士 青 木 高

